

ELAVHÕBEDA TOKSILISUS JA TEMA SUHE NEUROLOOGILISTE HAIGUSTE JA OKSÜDATIIVSE STRESSIGA

DR. BOYD E. HALEY
KEEMIA/BIOKEEMIA
EMERIITPROFESSOR
KENTUCKY ÜLIKOOL

MAD AS A HATTER



Hg

80

200.59



Mercury

Missugused on peamised elavhõbedaga kokkupuutekohad inimesel?

Kõik teadusajakirjades ilmunud uuringud toetavad tugevalt ideed, et hambaamalgaamid, mis koosnevad 50% elemendilisest elavhõbedast, on peamine elavhõbeda allikas inimese kehas.

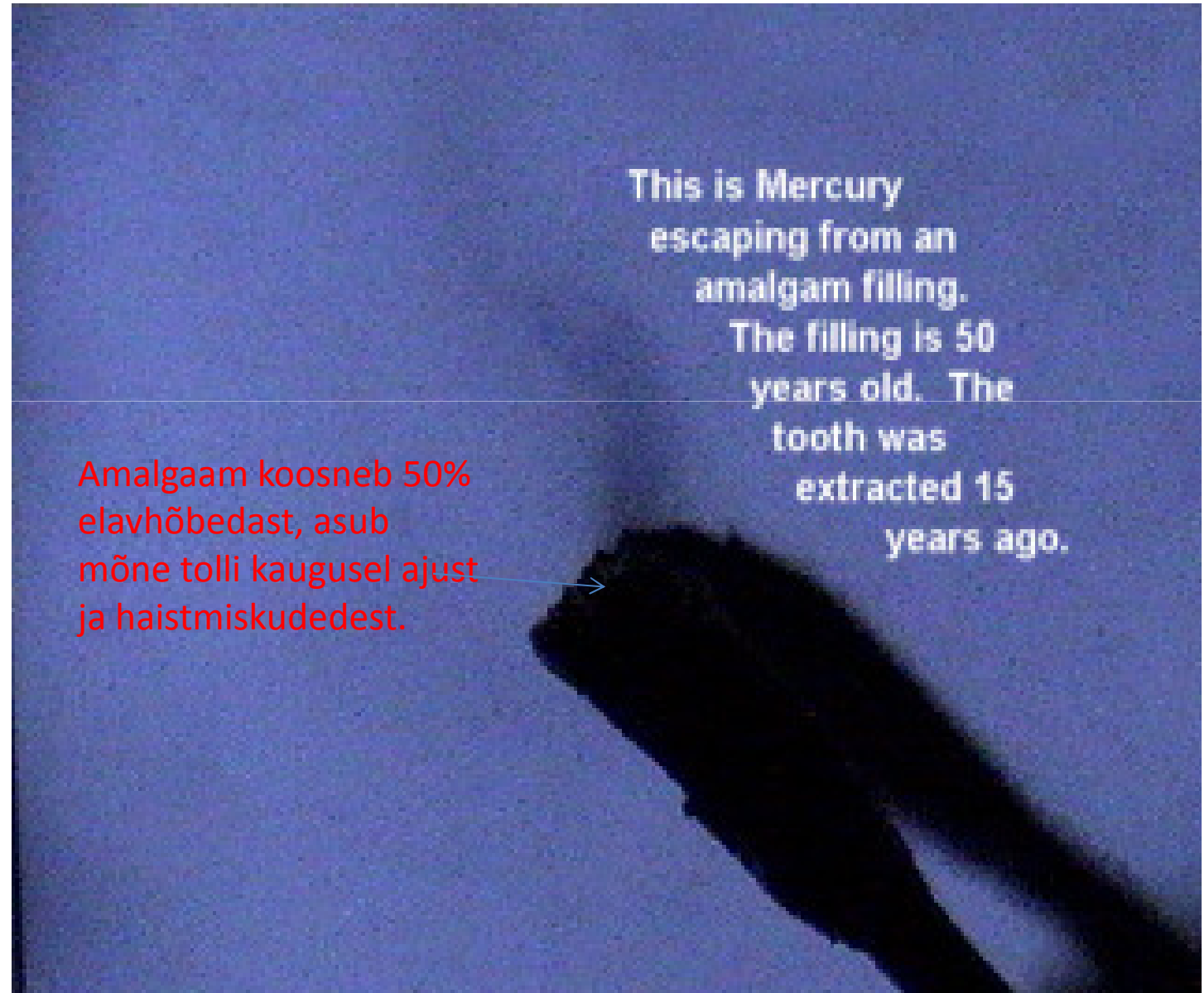
SEE ELAVHÕBE SISENEB KEHASSE ELAVHÕBEDA AURUNA (Hg^0), MIS SUUDAB KIIRESTI LÄBIDA KEHA MEMBRAANSED BARJÄÄRID JA SISENEDA AJUSSE.

Järgnevad slaidid on näited mõnedest uuringutest.

Elavhõbeda auru eraldumise visualisatsioon vanast amalgaamplommist

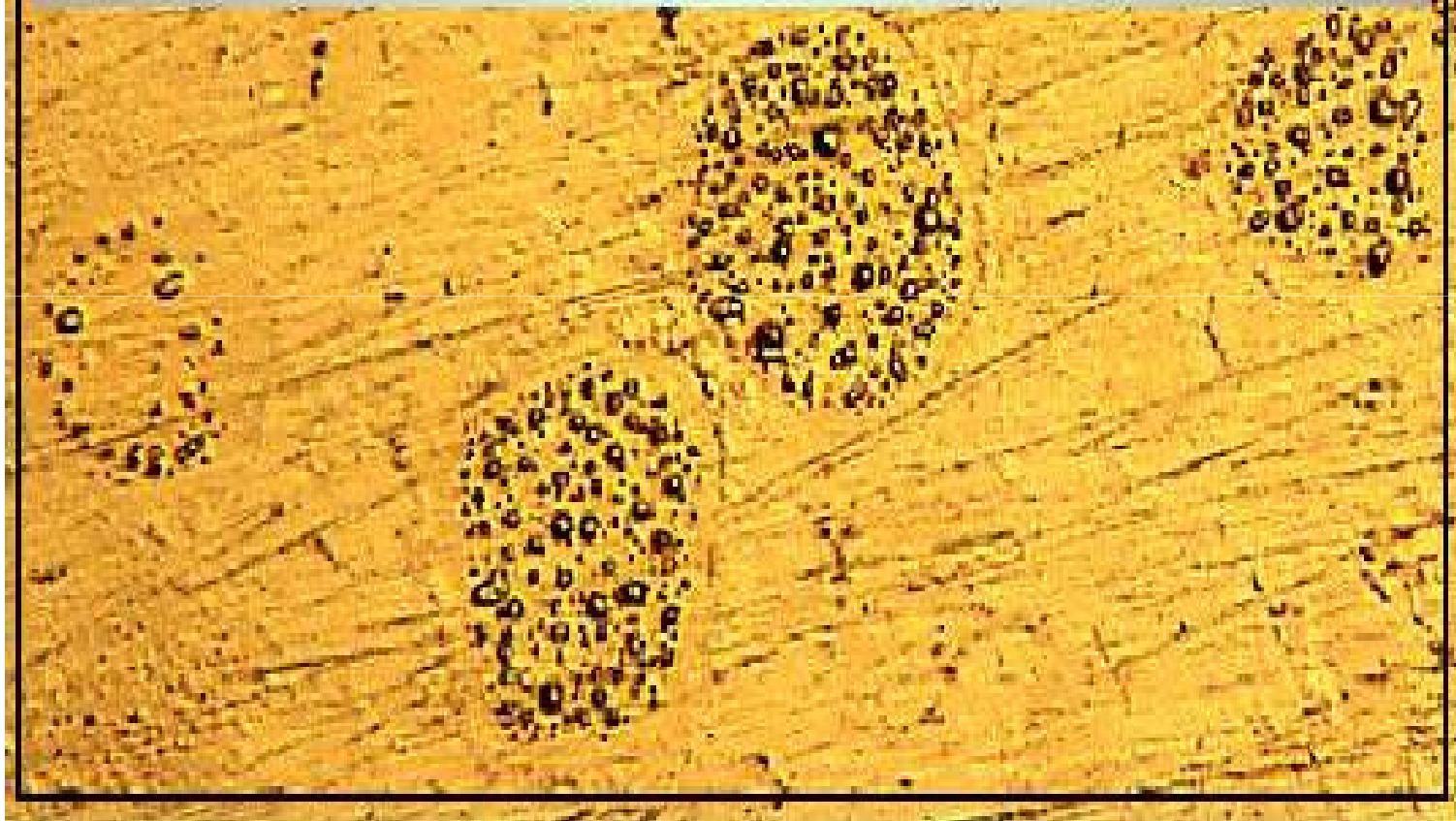
- allikas: www.uninformedconcent.com
- David Kennedy's IAOMT tape

Vaatamata nähtavale Hg aurude eritumisele hambaamalgaamist keeldub FDA nende ohtuse testimisest!



On the instability of amalgams

Ulf Bengtsson, January 1 1997



<http://www.gbg.bonet.se/bwf/art/instability.html>

Elavhõbe hambaamalgaamist

1. Pro-amalgaami ADA eestkõnelejad
“kalkuleerivad”, et umbes 0.03 mcg Hg eritub igast üksikust amalgaamist iga päev. Et esile kutsuda toksilist kahjustust, on vaja mitmeidsadu amalgaame. **“Hijacking Science Example”**
2. IAOMT poolt rahastatud uuring näitab, et erinevad amalgaami tüübid eritavad rohkem Hg kui üksik *single spill* (väga väike amalgaam) 4.0 kuni 20 mcg Hg päevas toatemperatuuril ja ilma igasuguse abrasioonita. **See on umbes 133 kuni 666 korda rohkem kui kalkuleeritud ADA poolt!** B. Haley. Medical Veritas 4 (2007) 1510–1524

Järgmises tabelis: Hambaarst, amalgaami tüüp, erinevatel päevadel elavhõbeda eritumine.

DENTISTS	BRAND	DAY1	DAY4	DAY8	DAY11	DAY15	DAY18	DAY22	DAY25
BASCIANO	Valiant	9.921	9.677	9.580	9.463	8.700	8.873	9.392	9.311
		9.751	9.262	8.886	8.202	8.074	8.014	9.563	10.322
		8.075	7.288	7.054	7.288	7.558	7.311	7.315	6.956
ECCLES	Dispersalloy	9.966	9.620	10.851	10.590	11.260	9.070	9.280	9.014
		7.322	7.922	9.913	9.279	8.639	6.809	7.542	8.672
		9.206	8.685	8.599	8.480	7.783	8.270	7.936	8.997
FISCHER	Valiant	5.958	5.829	4.408	4.533	4.266	4.473	5.136	4.460
		5.280	4.762	4.492	4.279	4.801	4.505	4.300	4.862
		4.596	4.704	4.929	4.867	6.147	5.798	5.936	5.468
GRUBE	Valiant	6.841	6.904	6.788	5.782	8.158	7.740	7.893	8.026
		12.458	11.878	11.771	12.404	12.146	10.693	10.484	10.221
		13.911	13.421	12.618	11.176	11.669	13.439	13.208	13.090
MESSERMAN	Dispersalloy	11.357	11.238	11.887	12.086	15.335	14.712	14.473	15.859
		17.796	17.484	16.765	19.584	19.321	20.716	20.696	19.995
		15.336	14.602	14.086	18.625	17.759	12.389	16.285	15.580

Vere Hg tasemed tõusevad U.S. naistel. Dr. Dan Laks, UCLA August 09.

Uuring, mis hõlmas üle 6,000 Ameerika naise leidis, et Hg tase akumuleerub aja jooksul, suur tõus on märgata viimasel kümnendil. Kasutades U.S. Haiguste kontrolli ja preventsiooni keskuse Rahvusliku tervise ja Toitumise uuringut (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)), Kalifornia Ülikooli uurija Los Angeleses leidis, et kui inorgaaniline Hg naiste veres oli 2%-l 18 – 49 aastasel naisel 1999-2000 NHANES uuringus, siis tõusis tase 30%-ni naistel 2005-2006 aastaks. "Uuring leidis veenva tõendusmaterjali, et mitteorgaanilise Hg ladestumine inimese kehas on kumulatiivne protsess, mis tõuseb eaga ja tõuseb populatsioonis aja jooksul," ütles uuringu autor ja neuroteaduste uurija Dan R. Laks UCLA uudistes. "Minu uuringud viitavad sellele, et elavhõbedaga seotud haiguste risk suureneb aja jooksul." Uudistele vastavalt on Hg-ga krooniline kokkupuude seotud uuringutes kõrgema autismi riskiga, vaimse alalarenguga ja neurodegeneratiivsete haigustega, nt Alzheimer. Laks leidis ka seose hüpofüüsi hormooni lutropini ja kroonilise elavhõbedaga kokkupuute vahel, mille tõttu, ütles ta, on seletatav elavhõbeda seos neurodegeneratiivsete haigustega.

Mitteorgaaniline Hg võib kuhjuda ajusse ja jääda sinna aastateks: "need tulemused viitavad sellele, et krooniline kokkupuude Hg-ga on jõudnud kriitilise tasemeni, kus mitteorgaanilise elavhõbeda kuhjumine inimese kehas akumuleerub aja jooksul," ütles Laks. On loogiline eeldada, et neuroarenguliste ja neurodegeneratiivste haiguste risk tõuseb samuti".

Amalgaamplommid ja kuulmise kadu.

[Rothwell JA](#), [Boyd PJ](#). Int J Audiol. 2008 Dec;47(12):770-6.

Audiology Department, General Hospital, St. Helier, Jersey, Channel Islands.

Uuriti amalgaamplommide mõju kuulmislävele. Osalejad (n=39) olid mitteduitsetajad naised vanuses 40 – 45 a. Regressioon- ja korrelatsioonanalüüs teostati kuulmislävede - mõõdetuna 0.25-st kuni 16 kHz-ni, ja amalgaamplommi pinna/numbri vahel, kasutades ASHA kriteeriumit ototoksiliste muutuste jaoks kui võrdlusreferentsi. Märkimisväärne korrelatsioon ($p > 0.05$) leiti komposiit- (mitte-amalgaam) täidise või puurimise andmete ja kuulmisläve vahel. Siiski esines märkimisväärne positiivne lineaarne korrelatsioon amalgaamtäidise andmete ja kuulmisläve vahel 8, 11.2, 12.5, 14, ja 16 kHz juures. Tugevaim seos ($r = 0.587$, $n = 39$, $p < .001$, $r(2) = 0.345$) oli 14 kHz juures, kus iga lisaamalgaam seondus 2.4 dB kõrvalekaldega kuulmisläves (95% confidence interval [CI], 1.3-3.5 dB). **Tulemused viitavad seosele rohkemate amalgaamtäidiste ja kehvamate kuulmislävede vahel kõrgete sageduste juures, mis võib panustada presbyacusis'esse arenenud maades. See kindlustab edasise argumendi amalgaamide välistamiseks, kui kohased alternatiivid on olemas.**

Hambaamalgaam ja Hg tase autopsia kudedes: Food for Thought. Guzzi, Gianpaolo DDS*; Grandi, Marco MD†; Cattaneo, Cristina PhD†; Calza, Stefano MSc§; Minoia, Claudio BSc‡; Ronchi, Anna BSc‡; Gatti, Anna BSc‡; Severi, Gianluca PhD. *American Journal of Forensic Medicine & Pathology: March 2006 - Volume 27 - Issue 1 - pp 42-45*

Kokkuvõte

18 koolnol rutiinses lahanguuuringus uuriti *atomic absorption meetodil* kudede Hg taset: ajus, kilpnäärmes, neerudes. Samadel koolnutel kaardistati kõik hambaamalgaamid (tähtsaim mitteorgaanilise elavhõbedaga kokkupuute allikas üldise populatsiooni jaoks World Health Organization (WHO) järgi. Hg üldhulgad olid märkimisväärselt kõrgemad igat tüüpi koes (kõik $P \leq 0.04$) subjektidel, kellel oli suurem hulk oklusaalseid amalgaampindasid (>12) võrrelduna nendega, kellel oli vähem oklusaalseid amalgaame (0-3). Elavhõbeda tasemed olid märkimisväärselt kõrgemad ajukoes võrreldes kilpnäärme ja neerukoega subjektidel, kellel oli üle 12 oklusaalse amalgaami (kõik $P \leq 0.01$), aga mitte subjektidel, kellel oli 3 või vähem oklusaalset amalgaami (kõik $P \geq 0.07$).

- **Ema amalgaamplommid kui areneva loote ja vastsündinu Hg-ga kokkupuute allikad.**

- *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* (2008) **18**, 326–331.
- Lubica Palkovicova^a, Monika Ursinyova^a, Vlasta Masanova^a, Zhiwei Yu^b and Irva Hertz-Picciotto^b
- Hambaamalgaam on elavhõbeda baasil täidis, mis sisaldab umbes 50% metallilist Hg (Hg⁰). Inimese platsenta ei ole reaalne barjäär Hg⁰-le, mistõttu loote kokkupuude sõltub ema kokkupuutest Hg-ga, mis toob kaasa võimaliku järgneva imikul arneva neuroarengulise häire.
- See on NIH-poolt toetatud rahvusvahelise uuringu alauuring: “Varase lapsepõlve areng ja polükloreeritud bifenüülidega kokkupuude Slovakkias”. **Selle analüüsi peamine eesmärk oli hinnata suhet ema hambaamalgaamide ja loote Hg-ga kokkupuute vahel.** Uuringu subjektid olid ema-laps paarid (N=99). Küsimustikud täideti pärast sünnitust ja keemilised Hg analüüsid võeti ema ja nabaväädi verest, kasutades *aatomabsorptsiooni spektromeetriat* koos amalgamatsiooni tehnikaga. Keskmised Hg kontsentratsioonid olid 0.63 mcg/l (vahemik 0.14–2.9 g/l) ja 0.80 mcg/l (vahemik 0.15–2.54 mcg/l) ema ja nabaväädi veres vastavalt. **Ükski nabaväädi vere Hg kontsentratsioon ei jõudnud tasemele, mida peetakse ohtlikuks neuroarenguliste häirete kujunemisel *in utero* Hg-ga kokkupuutel (EPA referents doos Hg jaoks on 5.8 mcg/l nabaväädi veres).** Leiti tugev positiivne korrelatsioon ema ja nabaväädi vere Hg tasemetes ($r=0.79$; $P<0.001$). **Hg tase nabaväädi veres oli märkimisväärses seoses ema amalgaamtäidistega** ($r=0.46$, $P<0.001$) ja aastate arvuga viimasest plommist ($r=-0.37$, $P<0.001$); need seosed jäid märkimisväärses pärast ema vanuse ja hariduse arvessevõtmist.
- **Hambaamalgaame peaks kasutama tüdrukutel ja reproduktiivses eas naistel ettevaatusega, et hoiduda tõusnud prenataalsest kokkupuutest Hg-ga.**

Elavhõbe süljes ja faeceses pärast amalgaamide eemaldamist.

[Björkman L](#), et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1997 May;144(1):156-62. Department of Basic Oral Sciences, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

Amalgaamidest pärit elavhõbedaga kokkupuute toksikoloogiline tähendus on mitmetes maades olnud debattide sisuks. Selle uuringu eesmärk oli saada andmeid Hg kontsentratsioonidest süljes ja roojas enne ja pärast hambaamalgaamide eemaldamist. Lisaks määrati Hg kontsentratsioonid uriinis, veres ja plasmas. Kümnel subjektil eemaldati amalgaamid ühe ravisessiooni ajal. Enne eemaldamist oli keskmine Hg kontsentratsioon roojas rohkem kui 10 korda kõrgem kui amalgaamidest vabal referentsgrupil, mis koosnes 10 indiviidist (2.7 vs 0.23 $\mu\text{mol Hg/kg}$ kuiva kaalu, $p < 0.001$). Märgatavale tõusule Hg kontsentratsioonis roojas 2 päeva pärast amalgaami eemaldamist (keskmine 280 $\mu\text{mol Hg/kg}$ kuivkaalu) järgnes märkimisväärtne langus. 60 päeva pärast eemaldamist oli keskmine Hg kontsentratsioon ikka kergelt kõrgem kui referentsgrupil. Plasmas oli algne tase, keskmine Hg kontsentratsioon 4 nmol/liter . Kaks päeva pärast eemaldamist oli keskmine Hg kontsentratsioon plasmas tõusnud 5 nmol/liter ja langenud vastavalt 1.3 nmol/liter 60.ndaks päevaks. Süljes oli eksponentsiaalne langus Hg kontsentratsioonis esimese kahe nd jooksul pärast amalgaamide eemaldamist ($t_{1/2} = 1.8$ päeva). Järeldati, et amalgaamtäidised on märkimisväärtseks Hg allikaks süljes ja roojas. Hg tasemed langesid kõikides keskkondades märgatavalt pärast amalgaamide eemaldamist. Amalgaami elavhõbeda sissevõtt seedetraktis seoses amalgaamide eemaldamisega näib olevat madal.

Inimese kokkupuude elavhõbeda ja hõbedaga, mis vabaneb hambaamalgaamist nende parandamise ajal.

Skare, I and Engqvist, A. Arch Environ Health. 1994 Sep-Oct;49(5):384-94. National Institute of Occupational Health Stockholm, Sweden.

35-l indiviidil oli amalgaami pindade arv seotud elavhõbeda suuõõnde eritumise määraga ja eritumise määraga uriini. Suhu eritumine oli vahemikus 125 mcg Hg/24 h, ja **uriini eritumine oli 0.4 kuni 19 mcg Hg/24 h**. 10 juhul määrati ka uriini ja roojaga Hg ja hõbeda eritumine.

Roojaga eritumine oli vahemikus 1 kuni 190 mcg Hg/24 h ja 4 kuni 97 mcg Ag/24 h.

V.a. Uriiniga hõbeda eritumine, esines kõrge koosmõju erinevate näitajate vahel. Kõige halvem individuaalne juhtum näitas elavhõbeda fekaalidega eritumist, mis ületas 100 korda keskmise Rootsi inimese toidust saadava Hg taseme.

Rootsi keskeas indiviidi puhul oli arvatud, et süsteemne elavhõbeda sissevõtt amalgaamist on keskmiselt 12 mcg Hg/24 h.

TÕUSNUD Hg TASE IDIOPAATILISE DILATEERUNUD KARDIOMÜOPAATIA KORRAL (IDCM). Kust Hg päribneb?

Tasemed ng/g	Hg	Sb
Kontrollgrupp	8.0	1.5
IDCM	178,400	19.260

Frustaci et al., J. of American College of Cardiology, 33, (6) 1578, 1999.
Kontrollgrupp oli patsiendid klapiirikke või isheemilise
südamehaigusega.

Noored sportlased surevad IDCM.

Miks NIH ei nõua uuringuid selle kohta??

**SEE ON TÕESTATUD, ET ELAVHÕBE VÕIB KONTSENTEERUDA
SPETSIIFILISTES KUDEDES VÕI KEHA ORGANITES, ISEGI, KUI
Hg TASE VERES ON NORMAALNE.**

Hg²⁺ reageerib väävli ja seleeni anioonidega

- $\text{Hg}^{2+} + \text{H}_2\text{S} \Rightarrow \text{HgS}$ (elavhõbe sulfiid) + 2 H⁺

Reaktsioon põhjustab amalgaami *tattoosid* /*tätoveeringuid* ja kõrget kudede elavhõbeda taset (kinaveri mineraal)

? Sarnasus IDCM Hg tasemega!



Reaktsioon põhjustab Se eemaldamise bioloogilisest kasutusest ja põhjustab **seleeni defitsiidi** neil, kellel on liigse Hg²⁺ kokkupuude. **Seleeni defitsiit põhjustab südamelihase atroofiat.**

? Jälle, arvesta seda IDCM haiguse puhul.

Uuringust, rahastatud NIH poolt ja teostatud orbude peal Lissabonis, Portugalis, mis järeldas, et amalgaamid on turvalised lastel kasutamiseks!

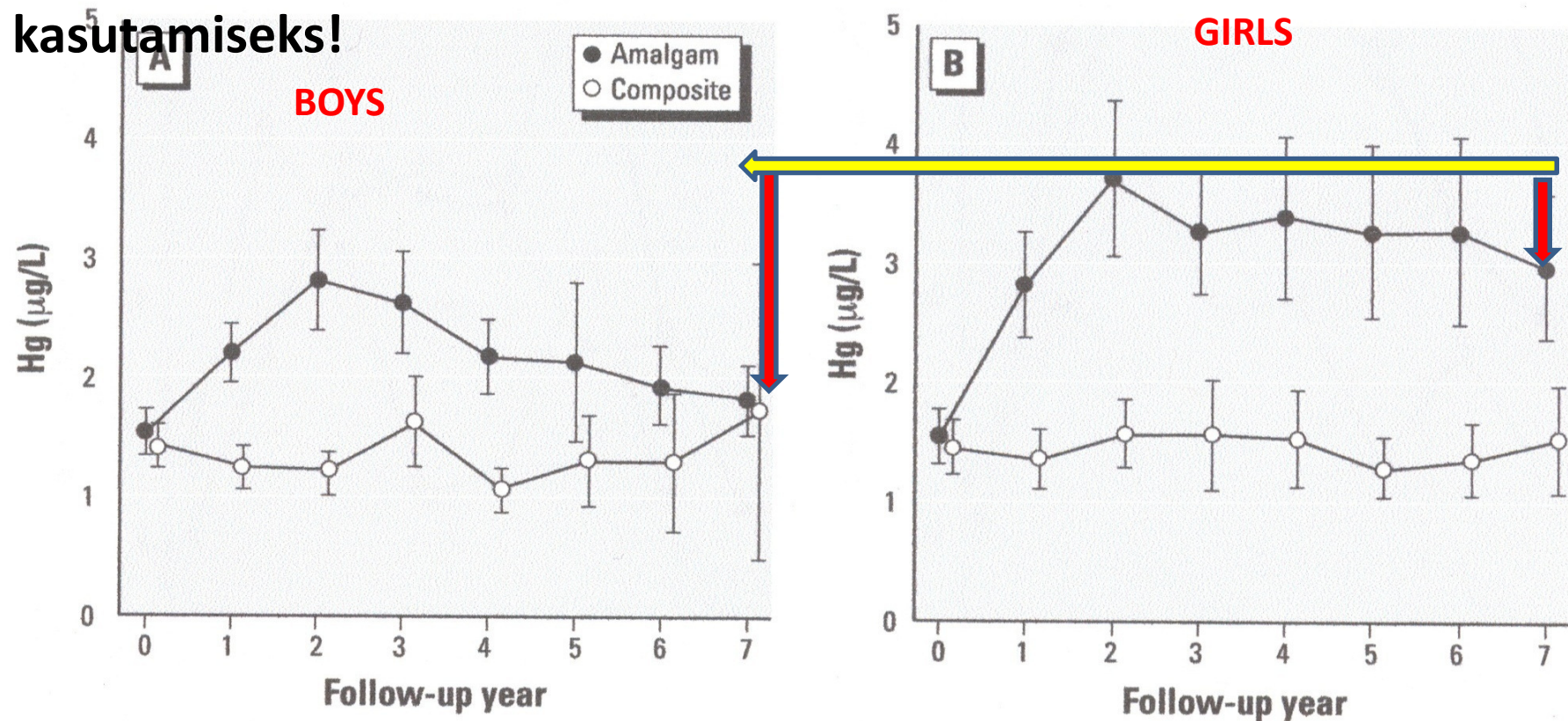


Figure 3. Mean urinary mercury concentrations for the amalgam group and composite group separately for male (A) and female (B) participants. Error bars show 95% confidence intervals for the group means. Differences between males and females in the amalgam group were statistically significant ($p < 0.05$) at all follow-up years except follow-up year 3. The sex comparisons were not altered significantly by adjustment for creatinine (results not shown).

J. Woods, et al., *Environmental Health Perspectives* (2007) 115;10, 1527-1531.

- Eelnev slaid näitab, et pikaajaline elavhõbeda aurudega kokkupuude langetab laste võimet eritada elavhõbedat neerude kaudu. **Eriti mõjutab see poisse, kes muutuvad 4 korda rohkem autistlikeks kui tüdrukud, kes mitu korda sagedamisini võivad saada ADHD.**
- Jälgimised on kooskõlas **testosterooniga**, mis põhjustab Hg peetust.
- See on ka kooskõlas elavhõbeda hästi tuntud toksilise toimega neerudele.
- Need seletused on kooskõlas **raportitega EPA ja National Academy of Sciences poolt, et 8 -10% of Ameerika naistest omavad nii kõrget Hg taset kehas, et see võib soodustada tõusnud vastuvõtlikkust neuroloogilisele kahjustusele iga lapse puhul, keda nad sünnitavad.**

The Boys Have Fallen Behind

Op-Ed Columnist NY Times

•By NICHOLAS D. KRISTOF

Published: March 27, 2010

Around the globe, it's mostly girls who lack educational opportunities. Even in the United States, many people still associate the educational "gender gap" with girls left behind in math. Yet these days, the opposite problem has sneaked up on us: In the United States and other Western countries alike, it is mostly boys who are faltering in school. The latest surveys show that American girls on average have roughly achieved parity with boys in math. Meanwhile, girls are well ahead of boys in verbal skills, and they just seem to try harder. The National Honor Society says that 64 percent of its members — outstanding high school students — are girls. Some colleges give special help to male applicants — yes, that's affirmative action for white males — to avoid skewed sex ratios. A [new report](#) just issued by the Center on Education Policy, an independent research organization, confirms that boys have fallen behind in reading in every single state. It found, for example, that in elementary schools, about 79 percent of girls could read at a level deemed "proficient," compared with 72 percent of boys. Similar gaps were found in middle school and high school. In every state, in each of the three school levels, girls did better on average than boys. "The most pressing issue related to gender gaps is the lagging performance of boys in reading," the report said. A sobering new book, "[Why Boys Fail](#)," by Richard Whitmire, cites mountains of evidence to make the point: The average high school grade point average is 3.09 for girls and 2.86 for boys. Boys are almost twice as likely as girls to repeat a grade. Boys are twice as likely to get suspended as girls, and three times as likely to be expelled. Estimates of dropouts vary, but it seems that about one-quarter more boys drop out than girls. Among whites, women earn 57 percent of bachelor's degrees and 62 percent of master's degrees. Among blacks, the figures are 66 percent and 72 percent. In federal writing tests, 32 percent of girls are considered "proficient" or better. For boys, the figure is 16 percent.

There is one important exception: Boys still beat out girls at the very top of the curve, especially in math.

In the high school class of 2009, a total of 297 students scored a perfect triple-800 on the S.A.T., 62 percent of them boys, according to Kathleen Steinberg of the College Board. And of the 10,052 who scored an 800 in the math section, 69 percent were boys. Some say that the "boy problem" is just a problem for members of minorities. But "Why Boys Fail" says that at the end of high school, among white boys who have at least one parent who attended college, 23 percent score "below basic" in reading. Only 7 percent of their female counterparts score that low. Likewise, boys are also lagging in Scandinavia, Canada, Britain and throughout the industrialized world.

What is going on?

Many theories have been proposed. Some people think that boys are hard-wired so that they learn more slowly, perhaps because they evolved to fight off wolves more than to raise their hands in classrooms. But that doesn't explain why boys have been sinking in recent decades.

Mr. Whitmire argues that the basic problem is an increased emphasis on verbal skills, often taught in sedate ways that bore boys. "The world has gotten more verbal," he writes. "Boys haven't." The upshot, he writes, is that boys get frustrated, act out, and learn to dislike school. "Poor reading skills snowball through the grades," he writes. "By fifth grade, a child at the bottom of the class reads only about 60,000 words a year in and out of school, compared to a child in the middle of the class who reads about 800,000 words a year."

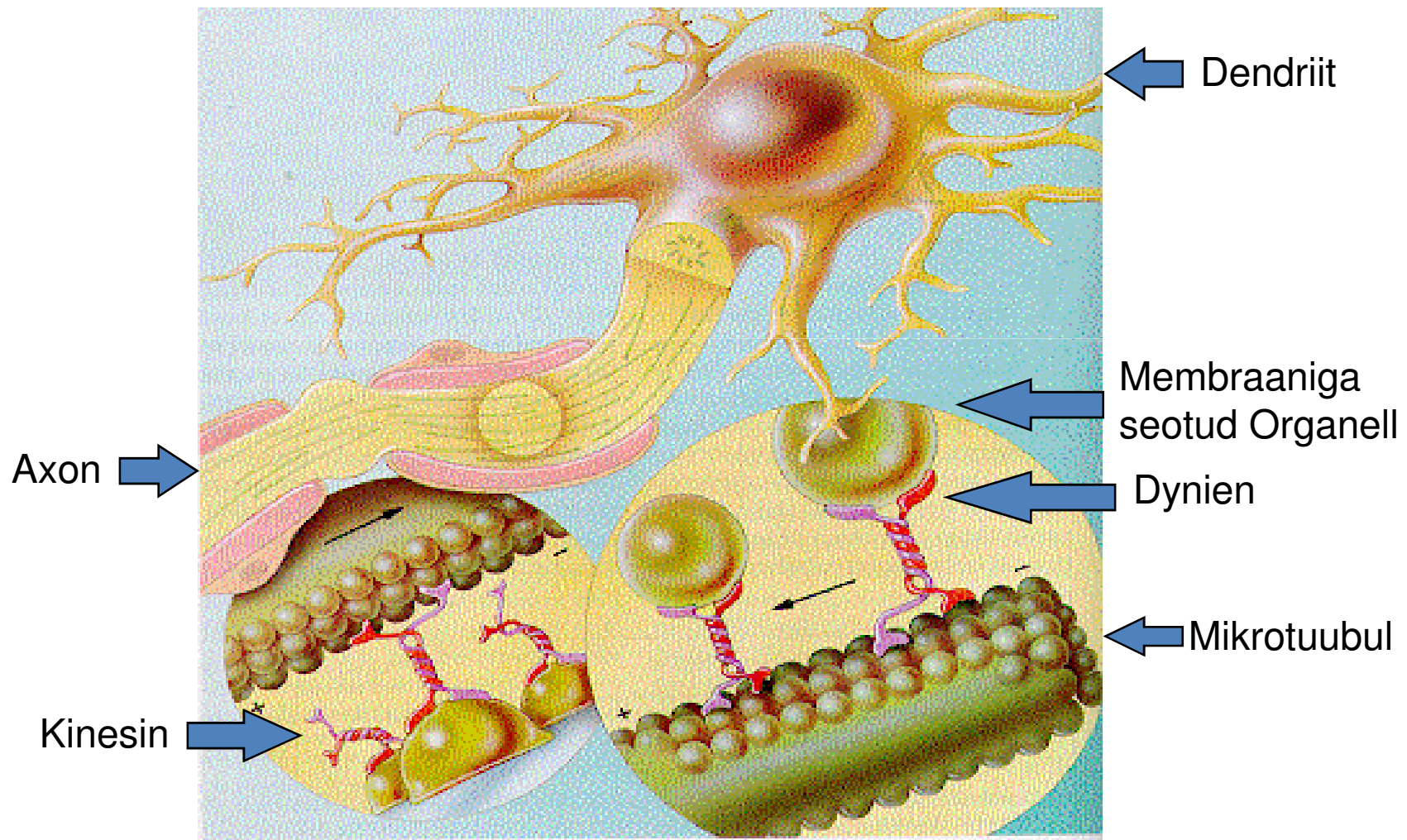
Some educators say that one remedy may be to encourage lowbrow, adventure or even gross-out books that disproportionately appeal to boys. (I confess that I was a huge fan of the Hardy Boys, and then used them to entice my own kids into becoming avid readers as well.)

Indeed, the more books make parents flinch, the more they seem to suck boys in. A Web site, [guysread.com](#), offers useful lists of books to coax boys into reading, and they are helpfully sorted into categories like "ghosts," "boxers, wrestlers, ultimate fighters," and "at least one explosion."

At a time when men are still hugely overrepresented in Congress, on executive boards, and in the corridors of power, does it matter that boys are struggling in schools? Of course it does: our future depends on making the best use of human capital we can, whether it belongs to girls or boys. If that means nurturing boys with explosions, that's a price worth paying.

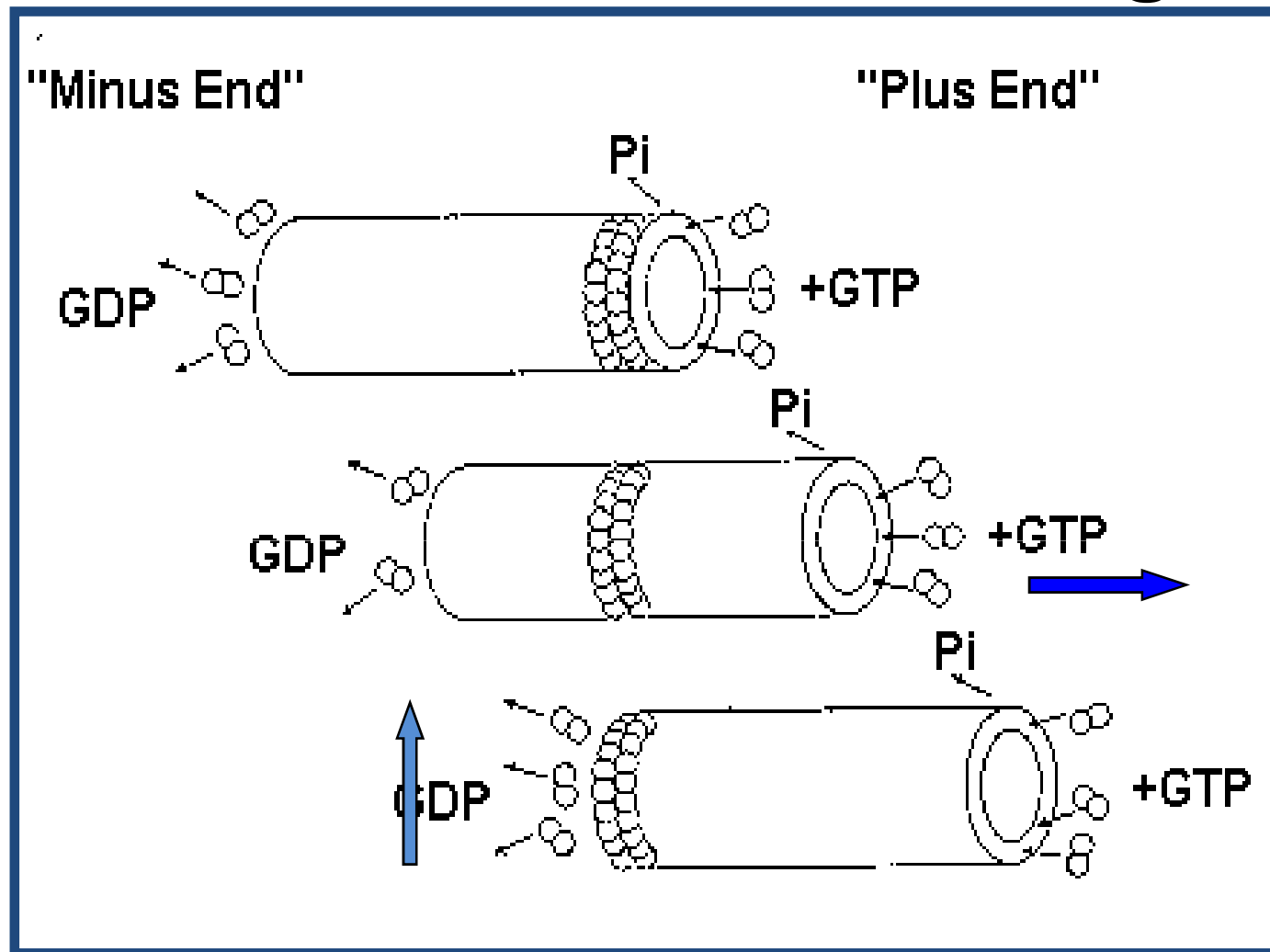
Elavhõbe ja Alzheimer'i haigus

Aksonaalne Transport – Protsess, mis on loomulik neuronite ellujäämiseks



Mikrotubuliin on üle 80% lõhutud surmajärgses Alzheimer'i haige ajus.

Microtubule Treadmilling

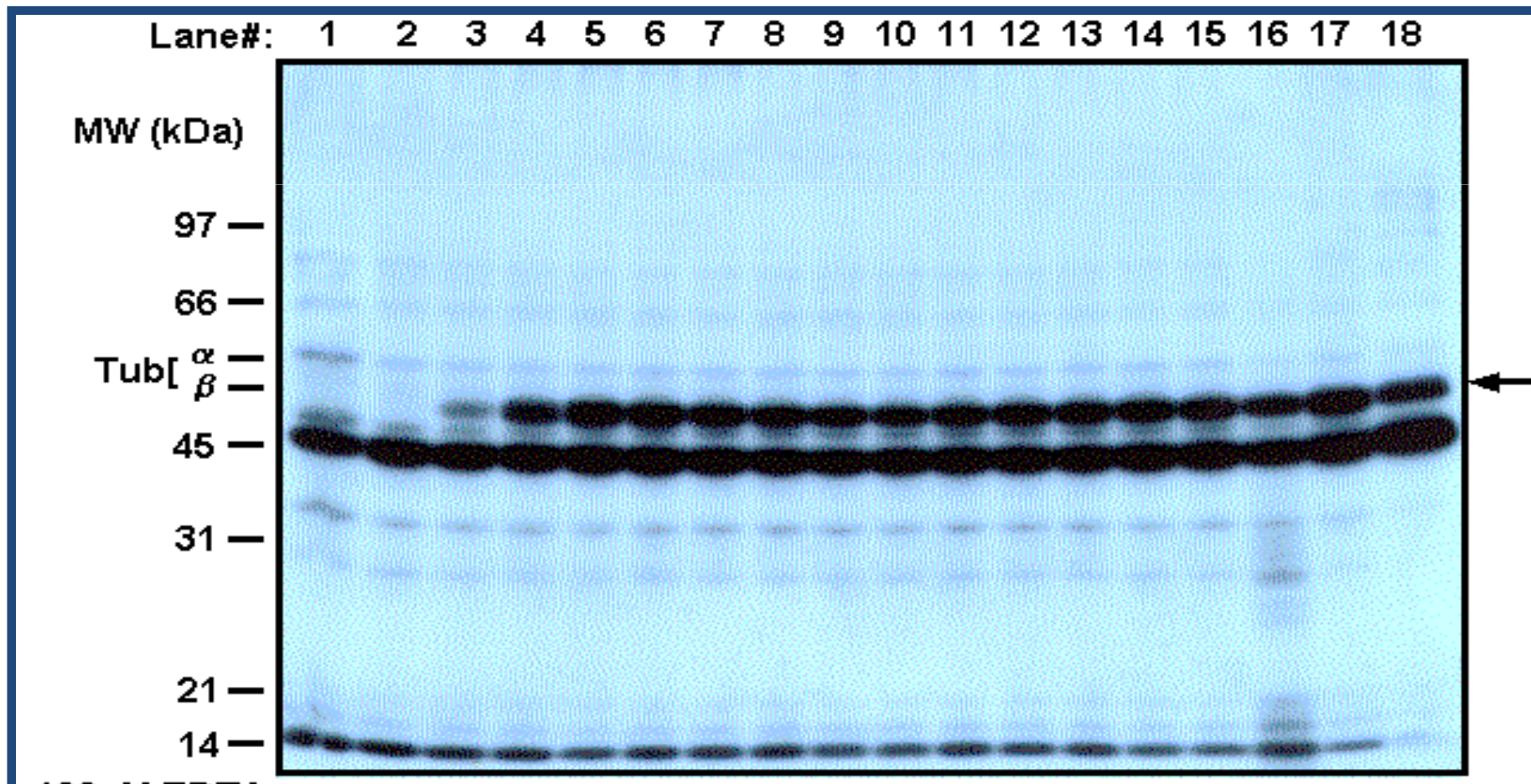


Järgmine slaid näitab, et tubuliini polümerisatsioon vajab GTP sidumist, mis on takistatud spetsiifiliselt elavhõbeda toksilisuse poolt

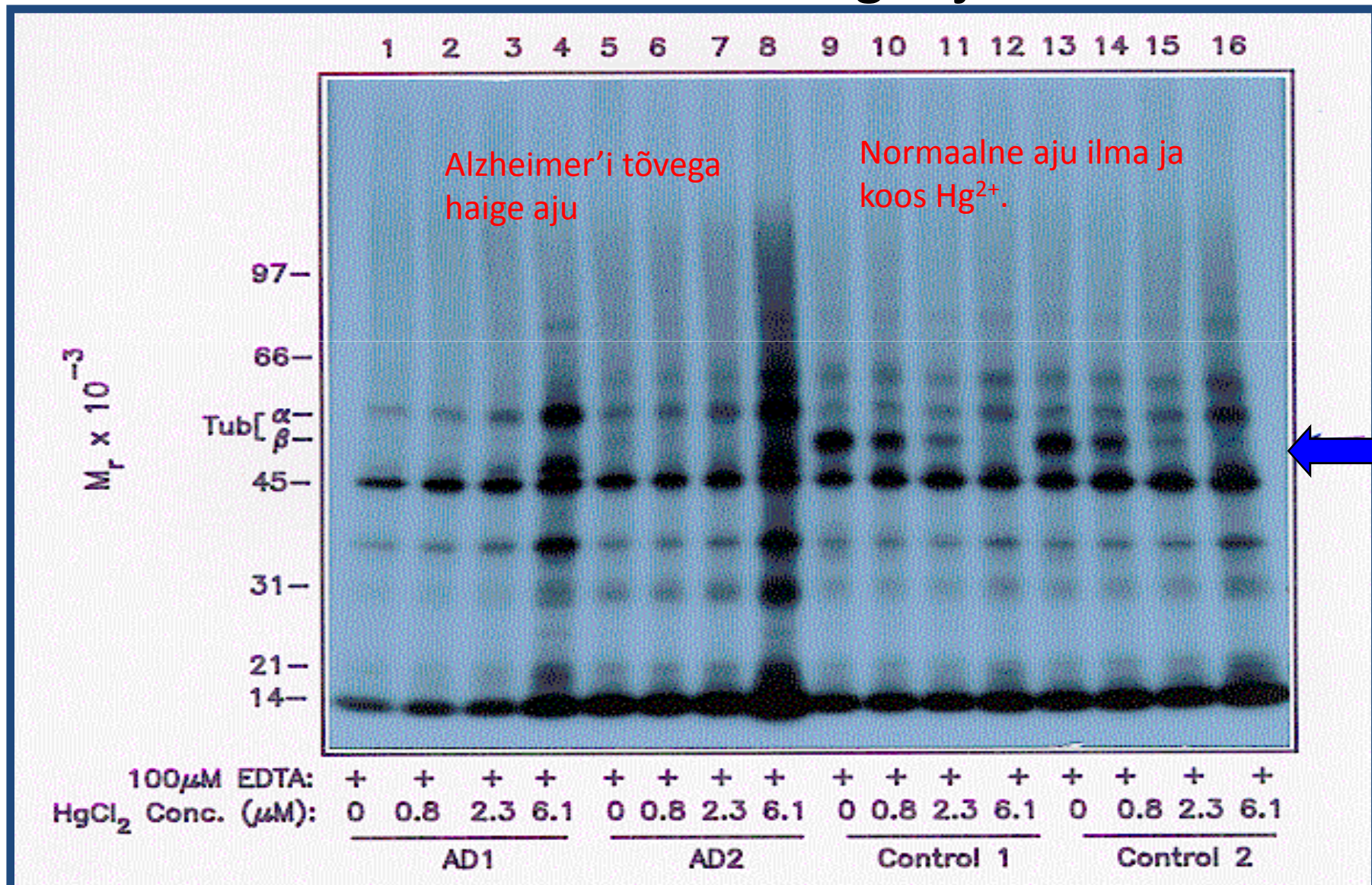
EDTA hoiab ära Cd, Cu & Zn, mitte Hg poolt

[³²P]8N₃GTP inhibitsiooni

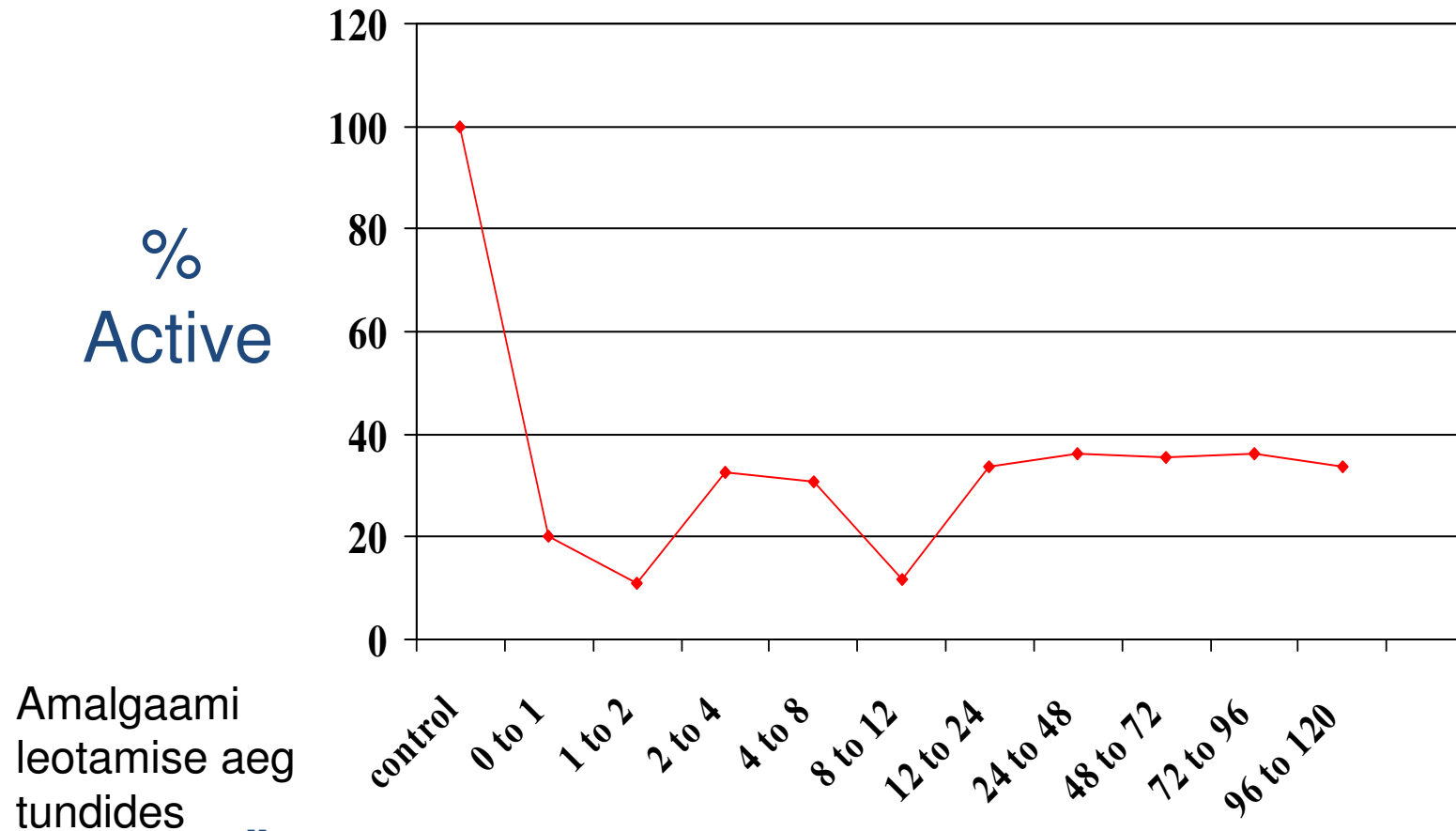
(GTPof Photolabeling of Brain β -Tubulin)



Ainult Hg^{2+} indutseerib hälbivat $[\text{}^{32}\text{P}]\text{8N}_3\text{GTP-}\beta\text{-Tubulini}$ interaktsiooni normaalses aju, aimates järele leide, mida näeb Alzheimeri haige aju

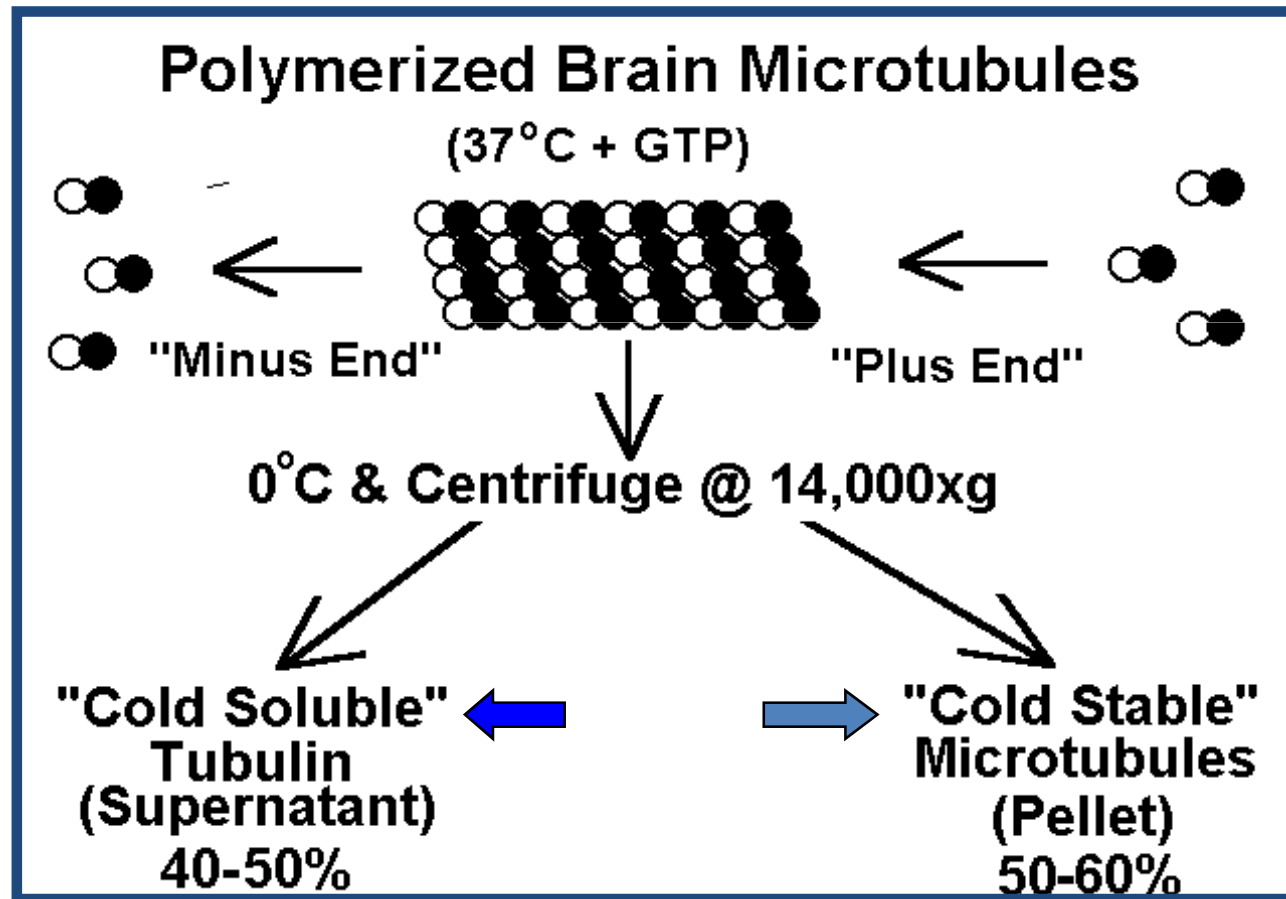


Amalgaami leotuslahuse toime aju tubuliini elujõulisusele



SEE NÄITAB, ET AMALGAAMID VABASTAVAD MIDAGI
VETTE, MIS KÄITUB IDENTSELT ELAVHÕBEDAGA.

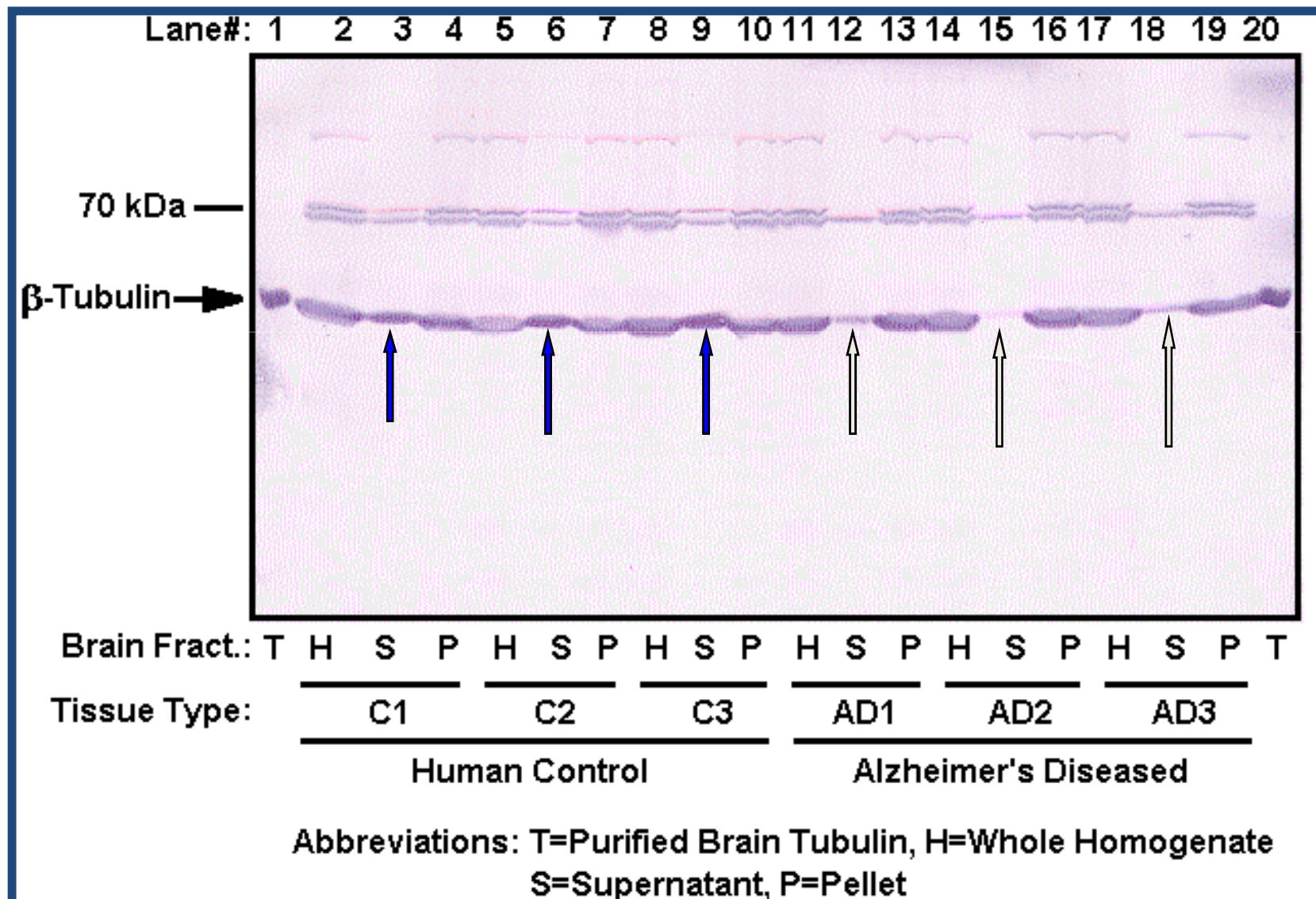
Aju mikrotuubuli homogenaatide külm - vahendatud depolümeerisatsioon



EBANORMAALNE ALZHEIMER'I AJU TUBULIIN ON KOOSKÕLAS MÕJUGA, MIDA ELAVHÕBE AVALDAB TUBULIINILE

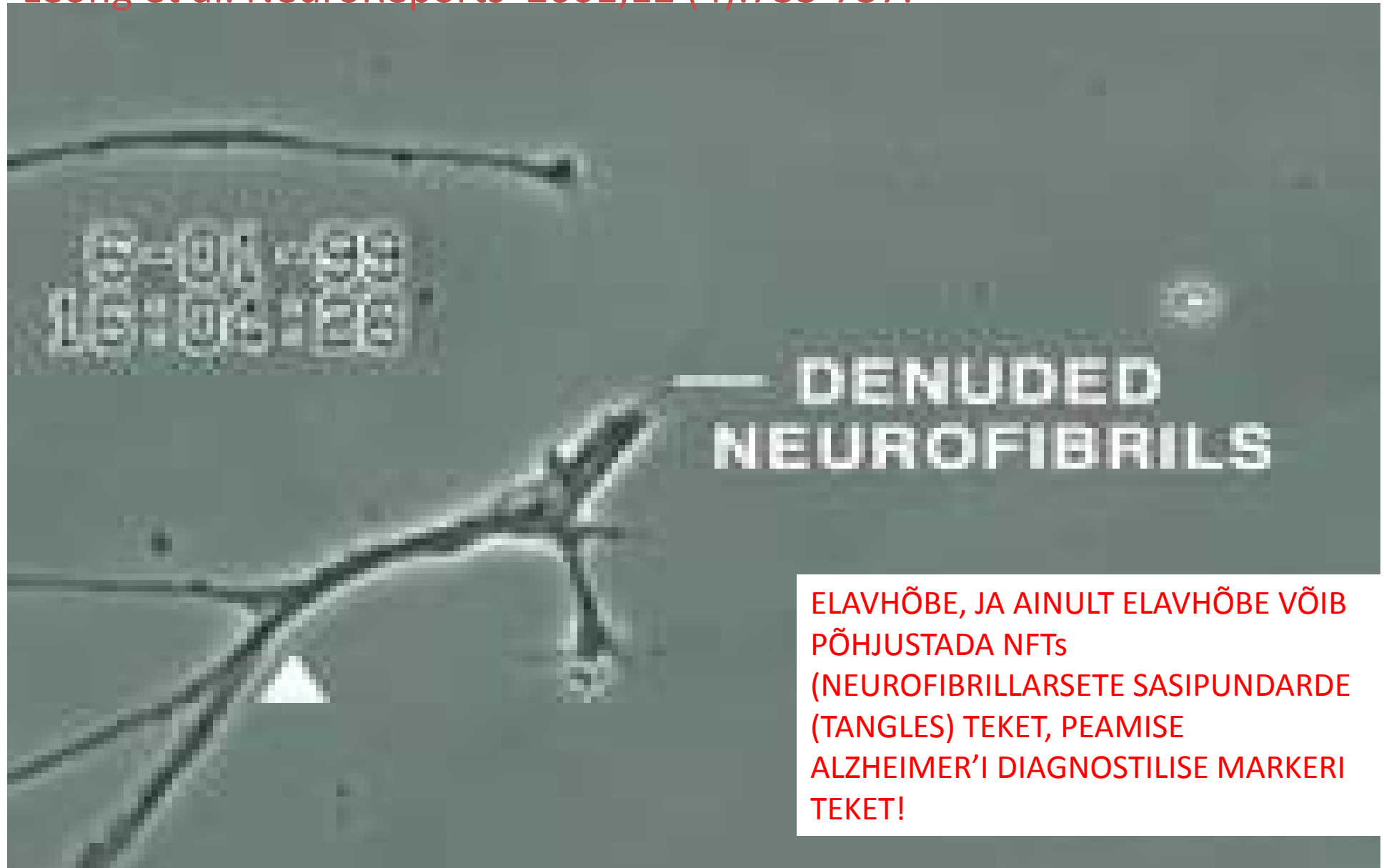
LIHTNE NORMAALSE JA AD-GA AJU KUDEDE
HOMOGENISATSIOON KOOS SELLELE JÄRGNEVA
TSENTRIFUUGIMISEGA NÄITAB, ET TUBULIN AD-GA
ISIKU AJUS ON EBANORMAALSELT
POLÜMERISEERUNUD JA MITTELAHUSTUV, ERINEVALT
NORMAALSEST AJU TUBULIINIST.

β -Tubuliini lahutamine on Alzheimer'i tõvega isikute aju homogeneaadis hälbinud



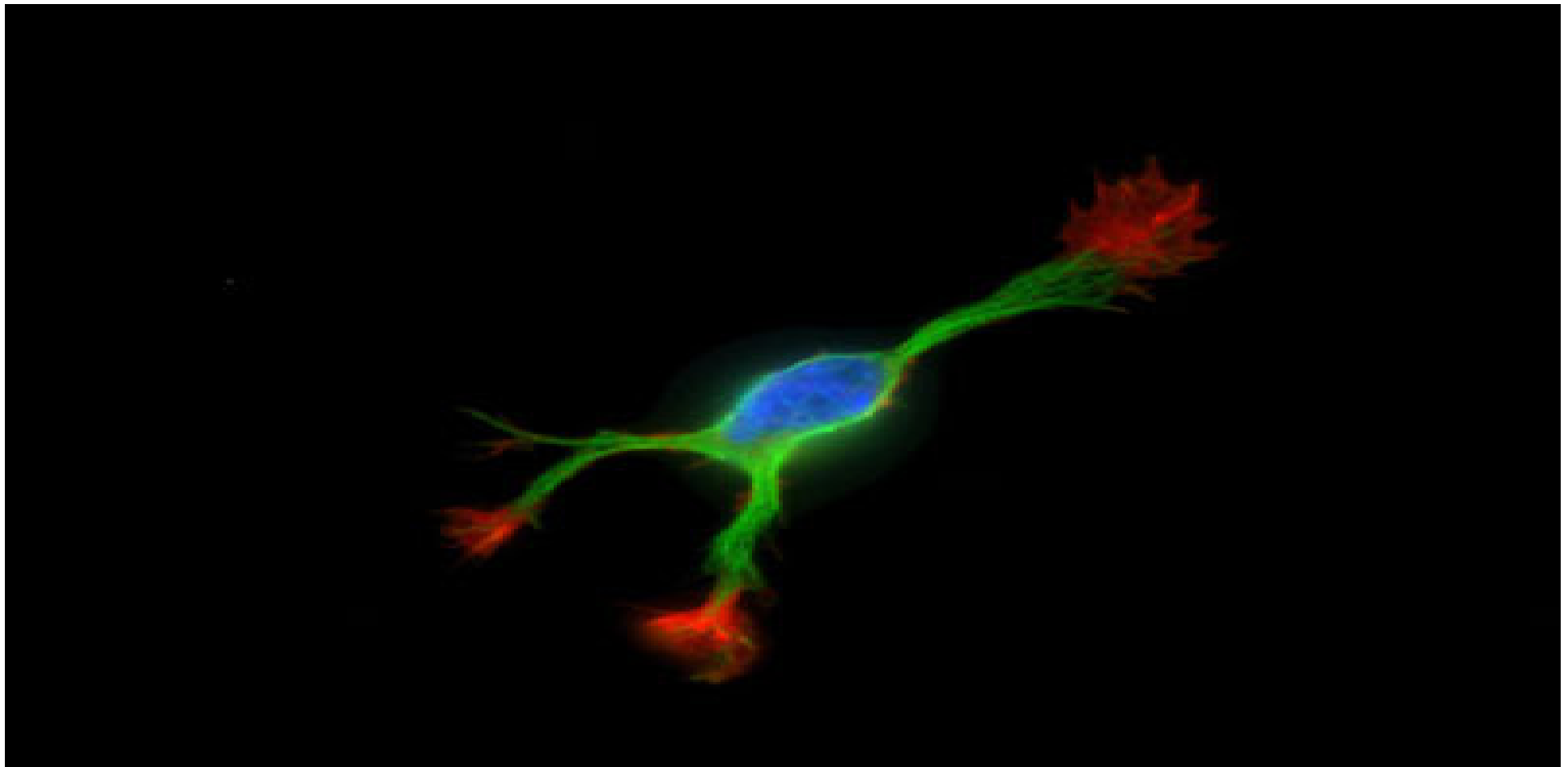
Neuronite degeneratsioon neurofibillaarsetes sasipundardes Hg^{2+} nanomolaarsete tasemetega kokkupuute puhul.

Leong et al. NeuroReports 2001,12 (4):733-737.

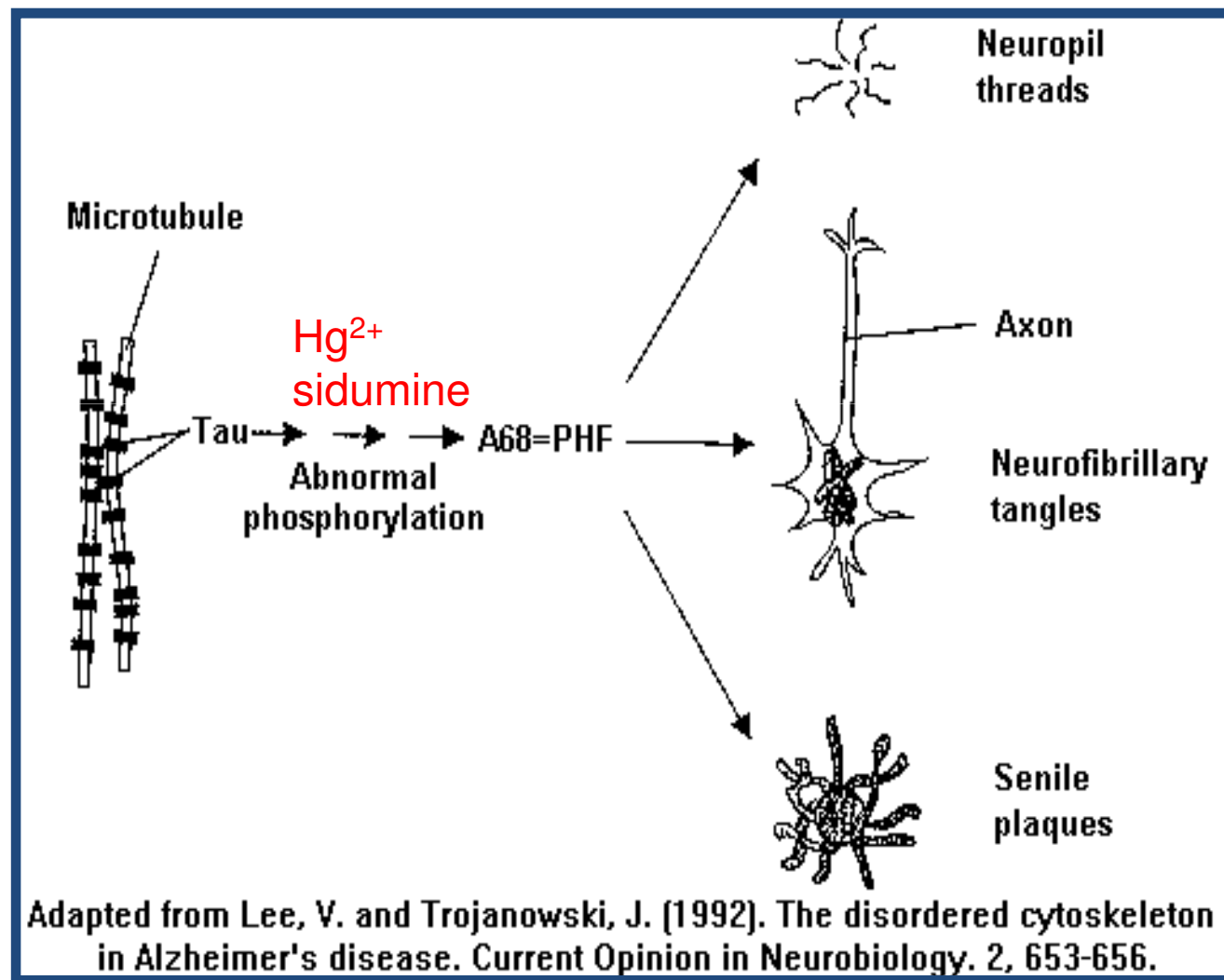


ELAVHÕBE, JA AINULT ELAVHÕBE VÕIB
PÕHJUSTADA NFTs
(NEUROFIBRILLARSETE SASIPUNDARDE
(TANGLES) TEKET, PEAMISE
ALZHEIMER'I DIAGNOSTILISE MARKERI
TEKET!

Hipokampaalne neuron, kasvatatud 24 t ja värvitud tuuma DNA (sinine), mikrotuubulite (roheline), ja aktiini kiududega (punane). Vaata kõrget aktiini kontsentratsiooni kasvukoonuses selle ebaküpse neuroni esileulatuva neuriidi otsas



Võimalik suhe mikrotuubuli kahjustuse ja naastude ja sasipundarde moodustumise vahel



Alzheimer'i puhul metallide kontsentratsioonid plasmas ja tserebrospinaalses vedelikus (CSF). Dement Geriatr Cogn Disord. 2008 May 5;25(6):508-515. Gerhardsson L, Lundh T, Minthon L, Londos E.

Olulised mineraalid nagu vask, raud, seleen ja tsink võivad olla muutunud Alzheimer'i haigete (AD) ajus.

Meetodid: metallide kontsentratsioonid (Mg, Ca, Va, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Ru, Str, Mo, Cd, St, Antimon, tseesium, Hg ja Pb) määrati nii plasmas kui tserebrospinaalses vedelikus (CSF) induktiivselt paaristatud/coupled plasma mass spektromeetriaga 173 AD-ga patsiendil ja 87-l patsiendil, kellel oli kombinatsioon AD ja minimaalsest vaskulaarsest komponendist (AD + vasc). Võrdlus tehti 54 terve kontrollgrupi isikuga.

Tulemused: plasma mangaani ja kogu Hg hulk oli märkimisväärselt kõrgem AD-ga patsientidel ($p < 0.001$) ja AD + vasc ($p \leq 0.013$) kui kontrollgrupis. CSF-s olid siiski Va, Mn, Ru, Antimon, tseesium ja Pb kontsentratsioonid märkimisväärselt madalamad AD-ga patsientidel ($p \leq 0.010$) ja AD + vasc ($p \leq 0.047$) kui kontrollidel. Tugevat positiivset korrelatsiooni märgati plasma Cs kontsentratsiooni ja CSF Cs kontsentratsiooni vahel AD-ga subjektidel ($r(s) = 0.50$; $p < 0.001$), ja AD + vasc subjektidel ($r(s) = 0.68$; $p < 0.001$).

Järeldus: AD-ga patsientidel ei leitud tõusnud plasma elavhõbeda kontsentratsiooni kõrval kooskõlalist metallide mustrit plasmas või CSF-s.

Mutat Res. 2004 Oct 10;563(2):97-106.

Elavhõbeda (II) kelaadi komplekside poolt häiritud mikrotuubuli funktsioon ja mikrotuuma induktsioon.

[Stoiber T](#), [Bonacker D](#), [Böhm KJ](#), [Bolt HM](#), [Thier R](#), [Degen GH](#), [Unger E](#).

Institut für Molekulare Biotechnologie, Beutenbergstr. 11, Jena D-07745, Germany. tstoiber@imb-jena.de

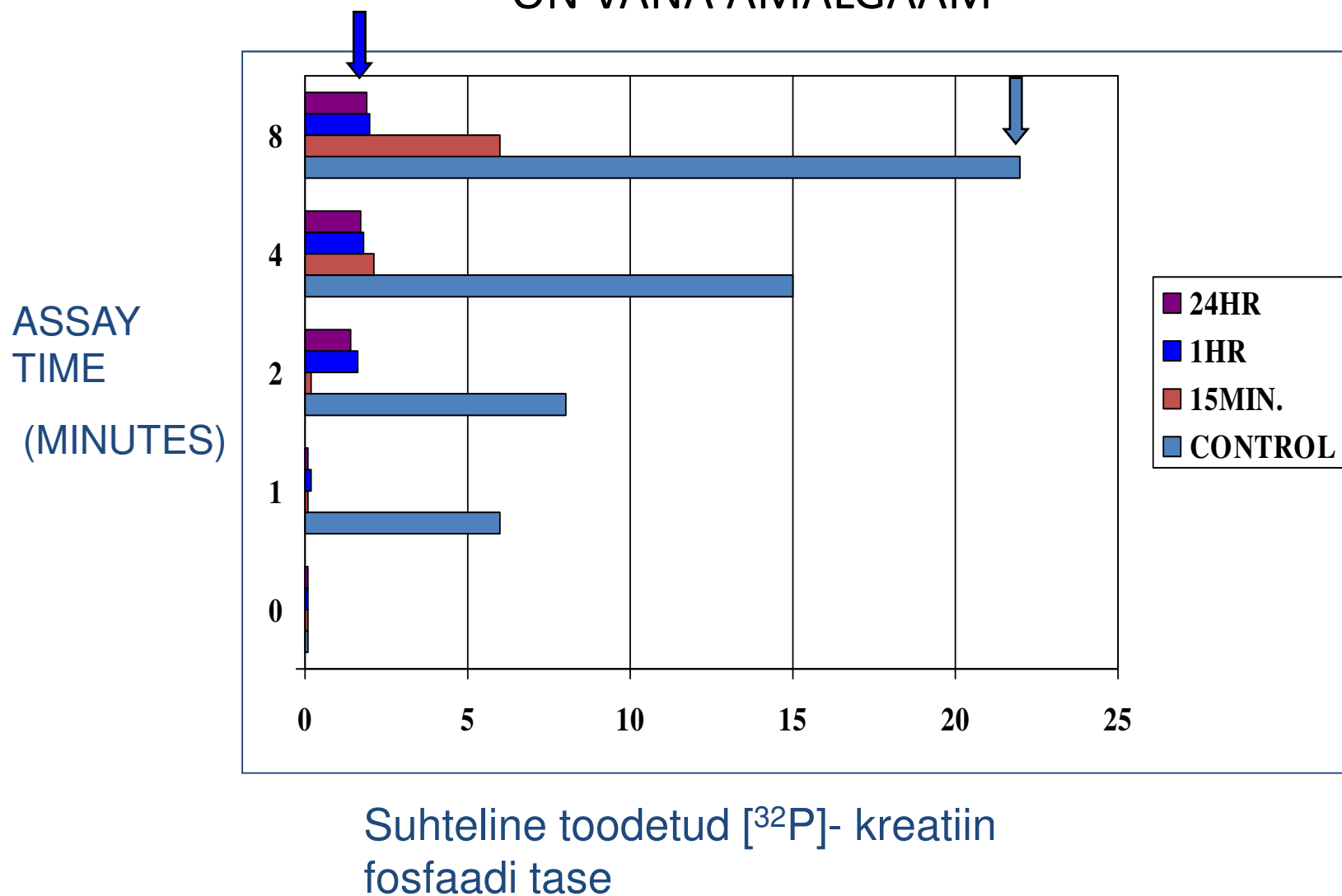
Kokkuvõte

Elavhõbeda (II) interaktsioon mikrotuubuli võrgustiku rakkudega võib viia genotoksilisusele. Elavhõbeda (II) liitumine EDTAga on jooksvalt arutluse all seoses tema kasutamisega detoksifikatsiooni protsessis saastatud kohtades. See õhutas meid ümber hindama selliste keeruliste/complexing ühendite toimet elavhõbeda toksilisuse teatud aspektidele, hinnates elavhõbeda (II) komplekside mõju hamstri tubulini assambleerumisele ja kinesiin-sõltuvate fibroblastide liikumisele. Genotoksilisi efekte uuriti, kasutades mikronukleuse testi (micronucleus assay) V79 Chinese hamstri fibroblastide peal. Elavhõbe(II) kompleksid EDTA ja sellega seotud kelaatoritega mõjutasid doosist sõltuvalt tubulini komplekti ja mikrotuubuli motiilsust in vitro. Ühendi kontsentratsioon, mille juures efekti ei toimunud, oli 1 microM, Hg (II) kompleksi ja motiilsuse inhibitsiooniks oli see 0.05 microM, vastavalt. Need tulemused on toetatud genotoksilisuse tasemel mikronukleuse testi tulemustega, kus mikronukleusi mõjutati doos-sõltuvalt, alustades [Hg\(II\)](#) kompleksidest kontsentratsioon [0.05 microM](#). Üldiselt, [Hg \(II\) kompleksi efekti mitteandvad kontsentratsioonid leiti rakuvabas süsteemis ja rakulises testis \(k.a. micronucleus test\) ja need olid identsed või sarnased tulemustele, mis saadi elavhõbeda testimisel ilma kelaatorita. See viitab sellele, et Hg\(II\) on palju kõrgema afiinsusega tsütoskeletaalse proteiinide sulfhüdrüülrühmadele kui seda tüüpi liit/complexing ühenditele. Seega, EDTA ja sellega seotud ühendite kõlblikkus keskkondliku elavhõbedaga saastatuse remediatsiooniks või teistel elavhõbedaga seotud detoksifikatsiooni eesmärkidel on küsitav.](#)

Kreatiinkinaasi inhibitsioon

- **Kreatiinkinaas on üle 95% inhibeeritud AD ajus. Aju kreatiinkinaas saab kiirelt elavhõbeda poolt inhibeeritud.**
- David & Haley, Mole. Brain Research 54, 276, 1998.
- **Kreatiinkinaasil on väga reaktiivne tioolgrupp (-SH) tema katalüütilises kohas.**
 - Olcott, M. and Haley, B. Identification of Two Peptides From the ATP-Binding Domain of Creatine Kinase. Biochemistry, 33, 11935-11941 (1994).

KREATIINKINAASI INHIBITSIOON DEIONISEERITUD VEES, KUS ON VANA AMALGAAM

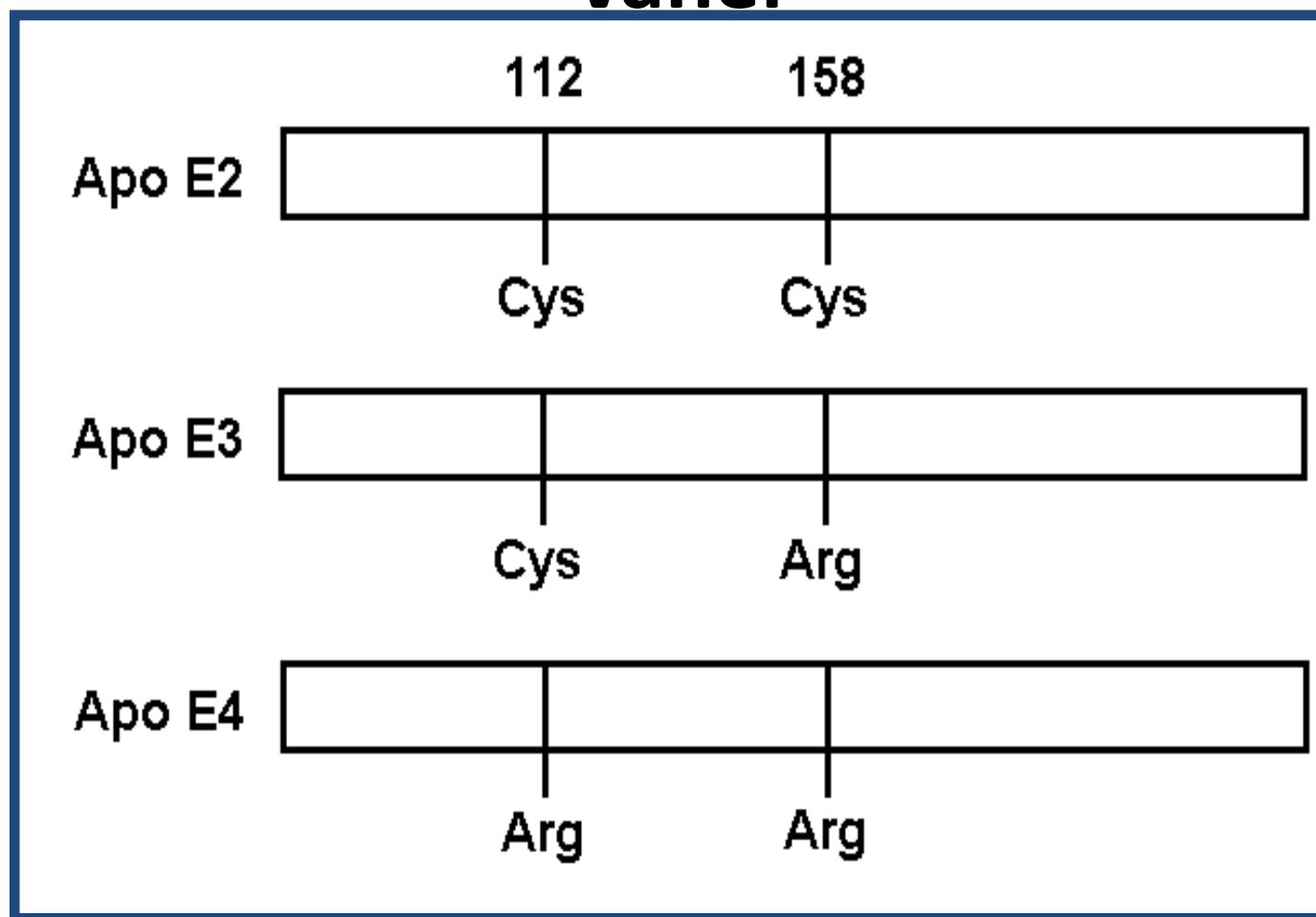


KREATIINKINAAS, KRIITILINE AJU ENSÜÜM, ON 97% INHIBEERITUD AD KORRAL VS NORMAALSES AJUS

Vesi, millesse amalgaamid on asetatud pikemaks ajaperioodiks, põhjustab kreatiinkinaasi inhibitsiooni, samuti nagu seda teeb Hg^{2+} lisamine. Seega, amalgaamid vabastavad võimast kreatiinkinaasi inhibiitorit.

JÄLLE, ELAVHÕBE JA AMALGAAMID MATKIVAD TOKSILIST EFEKTI, MIS ON NÄHA ALZHEIMERI HAIGUSEGA ISIKU AJUS.

BIOKEEMILINE ERINEVUS KOLME tavaliseima Apolipoproteiin E isovormi vahel



Apolipoproteiin E Genotüüp mõjutab AD arengule vastuvõtlikkust

APOE Genotüüpe	% U.S. Populat- sioonist	D alguse vanus(a)
2/2	<1	?
2/3	11	>90
2/4	5	80-90
3/3	60	80-90
3/4	21	70-80
4/4	2	<70

Adapted from Roses, A.D. (1995) *Sci. Am. Science & Med.* 16-25.

SUHE APO-E –SH GRUPPIDE JA ALZHEIMERI TÕVE ALGUSAASTA VAHEL

APO-E→	2	3	4
↓			
2	4 (>90)	3 (>90)	2 (80-90)
3	3 (>90)	2 (80-90)	1 (70-80)
4	2 (80-90)	1 (70-80)	0 (<70)

PUNANE = APO-E GENOTÜÜBI KOMBINATSIOON

ROHELINE = –SH GRUPPIDE NUMBER (väävliühendite arv)

MUST = UMBKAUDNE AD ALGUS (VANUS AASTATES)

1. Teisel kohal kontsentratsiooni tasemelt oli APO-E proteiin tserebrospinaalvedelikus (CSF).

2. APO-E proteiin lahkub ajast CSF kaudu verre ning eemaldatakse kehast maksa kaudu.

3. APO-E vormid 2 ja 3, mis on kaitsvad AD alguse suhtes, omavad võimet siduda ja kanda elavhõbedat ajast välja. APO-E2 teeb seda paremini kui APO-E3.

4. APO-E4, peamine AD geneetiline riskifaktor, omab palju väiksemat võimet eemaldada ajast elavhõbedat kui seda teevad E2 või E3.

5. Need vaatlused toetavad hüpoteesi elavhõbedast kui ALZHEIMERI HAIGUSE põhjustajast. E2 ja E3 puhverdavad aju proteiine sissetuleva elavhõbede vastu.

Apolipoprotein E isovormide erinevad toimed metalli poolt indutseeritud A β (beeta-amüloid)agregatsiooni puhul, kasutades füsioloogilisi kontsentratsioone

Robert D. Moir,[‡] Craig S. Atwood,[‡] Donna M. Romano,[‡] Maxwell H. Laurans,[‡] Xudong Huang,[‡] Ashley I. Bush,[‡] Jonathan D. Smith,[§] and Rudolph E. Tanzi^{*} *Biochemistry*, 1999, 38 (14), pp 4595–4603

ϵ 4 apolipoproteiin E alleel (*APOE*) on leitud olevat riskifaktoriks hilise algusega Alzheimer'i haigusele (AD). Kuigi *APOE* patogeneetiline mehhanism AD puhul ei ole veel selge, näivad *APOE* isovormid mõjutavat erinevalt A β agregatsiooni, peamist komponenti Alzheimer-seotud β -amüloidladestustes. Tänapäevaks pole andmeid A β agregeerumise soodumuseks *APOE* olemasolul, kui need komponendid on füsioloogilises kontsentratsioonis (tserebrospinaalses vedelikus, *APOE* ja A β on $\approx$ 100 nM ja $\approx$ 5 nM, vastavalt). Me kasutasime uutset *in vitro* filtratsiooni analüüsi, et määrata tsink(II)- ja vask(II)-indutseeritud A β agregatsiooni lahuses, mis sisaldas peptiidide kontsentratsiooni, mis oli sarnane teadaolevale inimese CSF-s sisalduvale. Samuti võrreldi tsingi ja vase poolt indutseeritud A β agregaatide relatiivset tihedust ja potsentsiaalset uuesti lahustumist EDTA-ga. Tsink-indutseeritud A β agregaadid leiti olevat tihedamad ja raskemini taaslahustuvad kui vask-indutseeritud pretsipitaadid. Metall-indutseeritud A β agregatsioone uuriti puhastatud apolipoproteiin E2, E3, ja E4 olemasolul tingimustes, mis olid ligiähedased nende proteiinide füsioloogilistele kontsentratsioonidele ja suhetele. Kõigi kolme *APOE* isovormi olemasolul oli tsink-indutseeritud A β agregatsioon nõrgenenud, aga vasega pretsipitatsioon oli tugevnenud. Tõusnud AD risk seostus kokkusobivalt *APOE* ϵ 4 alleeliga, metallindutseeritud A β agregatsioon oli kõrgeim mõlema, tsingi ja vase jaoks apolipoproteiin E4 juuresolekul. Meie andmed sobisid kokku *APOE* rolliga kui *in vivo* molekulaarne saatjavalk A β jaoks.

- **Elavhõbe, ja ainult elavhõbe, võib jäljendada Alzheimeri tõvega isiku ebanormaalsset aju biokeemiat.**

- Elavhõbeda aurud on kõige efektiivsemad, sest läbivad kergesti vere-aju barjääri nii nagu on näidatud elusate rottidega katses.

- Amalgaamid on ajule ja haistmisnärville hästi lähedal ja vabastavad pidevalt elavhõbeda auru.

- Siiski meie FDA ja ADA pidevalt väidavad, et need aurud, mille puhul on tuvastatud, et nad kuhjuvad ajus ja teistes organites, on ohutud. **Juulis 2009 FDA otsustas, et amalgaamid on ohutud kasutamiseks igas eas ja igas koguses vaatamata hästi paljudele uuringutele, mis näitavad toksilisust! Nad jätavad täiesti kõrvale teaduse elavhõbeda toksilisusest.**

AUTISM

Alates umbes 1990 on autsimi sagedus märkimisväärselt tõusnud.

CDC ja FDA ametkonnad väitsid, et CDC korraldatud vaktsiiniprogramm ja igasugune kokkupuude vaktsiinidega manustatud elavhõbedaga ei ole seotud autismi epideemiaga.

Teised ei ole sellega nõus ja see on peamine meditsiiniline ja poliitiline teema USA-s tänasel päeval.

MIS PÕHJUSTAS AUTISMI EPIDEEMIA?

- see ei ole põhjustatud geneetika poolt
- see on tõenäoliselt geneetiline eelsoodumus mingile keskkonnast pärit toksikandile.
- Selle toksikandi kasutamine peab olema suurenenud kõikides 50 osariigis umbes samal ajal (1988-90).
- Kokkupuude peab olema toimunud enne teist eluaastat.
- Toksikant mõjutab poisse rohkem kui tüdrukuid! **(teadaolevalt teeb seda ainult elavhõbe!)**
- Pakutud toksikant peab seletama mitmesed rakulised ja biokeemilised ebanormaalsused, mida leitakse autistide kliinilises pildis.
- Ainult tiomersaaliga kokkupuude CDC poolt volitatud vaktsineerimise programmis sobib nende kriteeriumitega.

Olulised vaatlused

1. Täna on USAs kõige kõrgem imikute vaktsineerimise määr maailmas, aga USA on **41. kohal imikute suremuses (esimesel kohal on kõige madalama suremusega maa)**.
2. USA-s on väga kõrge vaktsineeritud eakate määr, aga ta on 28.ndal kohal pikaealisuse nimekirjas.
3. Hiljutine raport Generation Rescue poolt näitas selgelt, et **USA on kõrgeima vaktsineerimise määraga ja kõrgeima autismi tasemega 5 peamise riigi hulgas**.
4. Kui vaktsiinid vähendavad laste surma infektsioonhaigustesse, siis mis tüüpi surmad on need, mis panevad USA 41. kohale?

SPETSIAALNE RAPORT: AUTISM JA VAKTSIINID ÜLE MAAILMA: VAKTSINEERIMISE GRAAFIKUD, Autismi esinemise sagedus ja alla 5-aastaste laste põlvkonna päästmine, Inc. April 2009

USA-s on maailmas kõrgeim kohustuslike vaktsiinide arv alla 5-aastastele lastele (36, kaks korda nii palju kui ülejäänud Läänemaailmas, kus keskmine on 18), kõrgeim autismi sagedus maailmas (üks 150-st lapsest, 10 korda kõrgem kui teistes Läänemaailma riikides), kuid USA asetub alla 5-aastaste laste suremuse järgi madalaimast suremuse määrast suurema suunas loetledes alles 34. kohale. Mis siis toimub?

Sisu: Toimumas on intensiivne debatt korrelatsiooni üle sageneva autismi prevaleerimise ja Ühendriikide vaktsiinikava vahel. Vaktsiinikava lastele vanuses kuni 5 aastat on 25 aasta jooksul peaaegu kolmekordistunud. Aastal 1983 soovitas Haiguste Kontrolli Keskus sellele vanusegrupile 10 vaktsiini. Tänapäeva soovitus on 36 vaktsiini. Üleskutsed “turvalisemale ja mõõdukamale” vaktsineerimiskavale on tagasi lükatud, kusjuures tervishoiuorganid annavad mõista, et sellega suureneks laste suremus oluliselt. **Eesmärk: võrrelda vaktsiinikavasid, autismi haigestumust** ja alla 5-aastaste suremust USA-s teiste maadega, et näha, kas ilmneb mingeid erinevusi. **Uuringu ülesehitus:** Koostati **täielik publikatsioonide ja kirjanduse ülevaade**, et määrata kindlaks vaktsiinikavad ja alla 5-aastaste suremuse määrad 30 riigis, sealhulgas USA-s. Kõigis teistes 29 riigis olid madalamad (paremad) alla 5-aastaste suremuse määrad kui USA-s. Lisaks sellele võrreldi autismi määrasid teatavates maades usaldusväärsete publitseeritud autismi leviku andmetega. **Tulemused: USA-s on kõige rohkem kohustuslikke vaktsiine** Läänemaailmas (36), kaks korda rohkem kui uuritud 30 riigi keskmine (18). Kõikides väiksema kohustuslike vaktsiinide arvuga riikides on paremad alla 5-aastaste suremuse määrad ja paljudes on oluliselt madalamad autismi määrad. **Järeldused:** Analüüs lisab usaldusväärset seosele vaktsiinide ja autismi vahel ning esitab väljakutse nii Haiguste Kontrolli Keskuse kui Ameerika Pediaatriaakadeemia avalikule seisukohale, et rohkem vaktsiine on rahva tervise jaoks alati positiivne.

USA jääb maha laste suremuse näitajate poolest, numbrid näitavad -- Noam N. Levey järgi Chicago

Tribune May 23, 2010

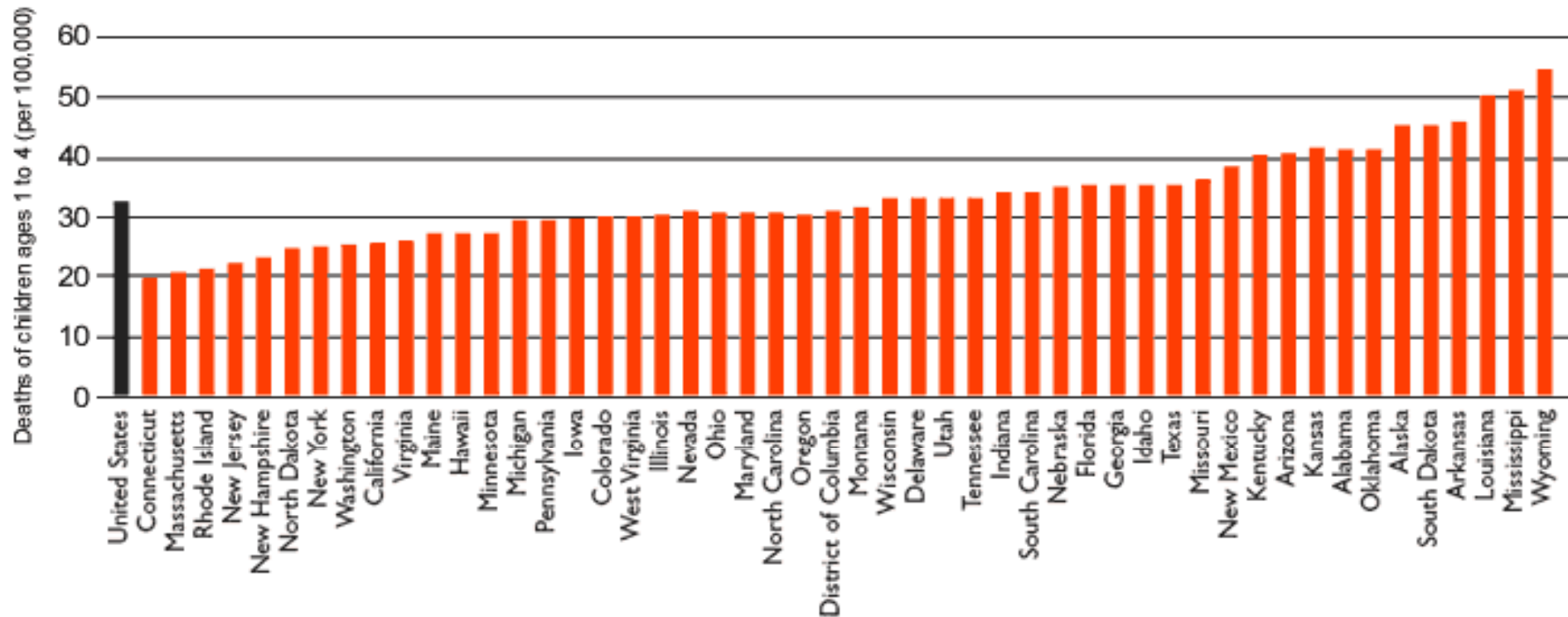
- CAll 5 aastaste laste suremus on suurenenud 7.7 miljonilt 11.9 miljonile kahe aastakümnega.
- USA jääb nüüd 42. kohale globaalselt, Euroopast tahapoole, samuti ka Ühinenud Araabia Emiraatidest, Kuubast ja Tšiilist.
- 20 a. tagasi (1990) oli USA 29-ndal kohal.
- Singapur on suremusega 2.5 surma per 1,000 ja USA 6.7 per 1,000.
- Kõrge suremus on kõrgema sissetulekuteiga valgete grupil, kellel traditsiooniliselt on parem ligipääs meditsiinilisele abile.

Imikute suremus (alla 1 aastatel lastel 1,000 sünni kohta)

	<u>1997.</u>	<u>2006</u>
Luxemborg	3.45	
Singapore	3.76	
Sweden (1996)	3.82	
Japan	3.65	
Finland (1996)	3.91	
Austria	4.73	
France (1996)	4.76	
Germany	4.86	
Spain (1995)	5.49	
Slovenia	5.21	
Canada	5.52	
Uk	5.86	
Czech republic	5.85	
Denmark (1996)	5.51	
Australia (1995)	5.55	
Ireland (1996)	5.98	
Iceland (1995)	6.07	
Italy (1995)	6.19	
Israel (1996)	6.32	6.89
Malta	6.41	3.86
Portugal	6.43	4.98
Greece	6.43	5.43
New Zealand (1996)	7.26	5.76
USA	7.22 per 1,000	6.43
Cuba (1996)	7.90	6.22
Croatia	8.23	6.72
Hungary	9.85	8.39
Estonia	10.05	7.73
Lithuania	10.34	6.78
Poland (1996)	12.20	7.22
Latvia	15.34	9.35
Moldova	20.65	38.38
Mauritius	20.33	14.59
Brazil (1995)	26.25	
Argentina (1996)	20.87	

WHO infant deaths http://www-nt.who.int/whosis/statistics/whsa/whsa_table2.cfm?path=evidence,whsa,whsa_table2&language=english

Laste surmade sagedus US-s



Kuigi alla 5-aastaste laste suremus US-s on langenud viimastel kümnenditel, On see siiski kõrgem kui paljudel tervetel rahvastel – 2.3 x kõrgem kui Islandil ja rohkem kui 75% kõrgem kui Tšehhis, Soomes, Itaalias, Jaapanis, Norras, Sloveenias ja Rootsis.

KAALUTLUSED

- Pärast vaktsineerimise kohustuslikuks kuulutamist langes USA kolmandalt kohalt imikute suremuses 24-le kohale. Kahtlusteta tänu kõrgele hällisurmade arvule (8,000).
- Jaapanlased (popul 120 miljonit) pärast viivitamist DPT vaktsiiniga teise maailmasõja ajal, 1975 & 76-l aastal, hüppas kiiresti 17.ndalt kohalt madalaima imikute suremusega maaks maailmas.
- 1988 nad alandasid vaktsineerimise iga järele ja imikute suremus tõusis koheselt.

TABEL 7 Elussündide arv ja imikute surmade sagedus (IMR)

<u>Country</u>	<u>No. of Births</u> <u>in 2006.</u>	<u>INFANT MORTALITY RATE</u>		
		<u>2006</u>	<u>2005</u>	<u>2004</u>
Hong Kong	65 626	1.8^a	2.3	2.7
Japan	1,092 674	2.6	2.8	2.8
Sweden	105 913	2.8	2.4	3.1
Finland	58 840	2.8	3.0	3.3
Norway	58 545	3.2	3.1	3.2
Czech Republic	105 831	3.3	3.4	3.7
Portugal	105 449	3.3	3.5	3.8
France	796 896	3.6	3.6	3.9
Austria	77 914	3.6	4.2	4.5
Greece	112 042	3.7	3.8	4.1
Italy	560 010	3.8	3.8	3.9
Spain	481 102	3.8	3.8	4.0
Germany	672 724	3.8	3.9	4.1
Korea	451 514	3.8	4.2	4.6
Denmark	64 984	3.8	4.4	4.4
Israel	148 170	4.0	4.4	4.6
Belgium	121 382	4.0	3.7	3.8
Switzerland	73 371	4.4	4.2	4.2
Netherlands	185 057	4.4	4.9	4.4
Australia	265 423	4.7	5.0	4.6
United Kingdom	748 563	5.0	5.1	5.0
New Zealand	59 193	5.1	5.1	5.6
Croatia	41 446	5.2	5.7	6.1
Cuba	111 323	5.3	6.2	5.8
Canada	350 181	NA	5.4	5.3
Hungary	99 871	5.7	6.2	6.6
Poland	374 244	6.0	6.4	6.8
Malaysia	465 112	6.2	6.6	6.5
United States	4 ,265 555	6.7	6.9	6.8

Data source: Tables 9 and 15. In: *United Nations Demographic Yearbook, 2007*. New York, NY: United Nations; 2009:328 –338, 405–413.

PEDIATRICS 2010;125;4-15 M. Heron et al.

IMIKUTE SUREMUS JA SELLE MÕJU USA-LE 2006 AASTAL.

Heron et al. Annual Summary of Vital Statistics:2007. Pediatrics
2010;125;4-15

- Sel aastal oli USA-s 4,265,555 sündi.
- USA imikute suremus oli 6.7/1,000 - kõrgeim 29st hinnatud riigist.
- Imikute suremus neljal madalama suremusega maal oli 2.5.
- Erinevus USA sageduse ja 4 madalama sageduse keskmise vahel oli (6.7-2.5) 4.2/1,000.
- See tähendab 17,915 surnud last USA tänu kõrgele imikute suremusele ($4,265,555/1000 \times 4.2 = 17,915$). Mis põhjustab selle erinevuse?
- Kui paljud lapsed on ellu jäänud ja saanud kahjustusi?

DPT (Difteeria-läkaköha-teetanus) VAKTSIINI EDASILÜKKAMINE VÕIB VÄHENDADA LAPSEPÕLVE ASTMA ESINEMISSAGEDUST

L. Barkley & B. Martin J. of Allergy and Clinical Immunology: March 2008.
University of Manitoba, Winnipeg, Canada

Lapsepõlve astma on vähenenud poole võrra, kui DPT (diphtheria, pertussis, tetanus) esimene doos on manustatud üle kahe kuu hiljem (2. elukuu asemel 4. ndal kuul). Uuriti 11,531 last, kes said 4 DPT süsti. “Me leidsime negatiivse seose täisrakulise (*whole cell*) DPT immuniatsiooni esimese doosi edasilükkamise ja astma arenemise vahel; seos oli suurem, kui kõik kolm esimest doosi edasi lükati. Selle fenomeni mehhanism vajab edasist uurimist.”

AUTISMI ja ASD sagedus 8-aastatel lastel 1992, 1994 ja 1996 aastal ja suhe B-hepatiidi vastase vaktsineerimisega.

Vaktsineerimise aeg	Uuritud aasta	ASD/10,000(ADDM)	HEP-B % (CDC DATA)
1992	2000	67	8%
1994	2002	74	27%
1996	2004	>100	82%
2000	2008	???	

Tiomersaal eemaldati(?) imikute vaktsiinidest 2003. ADDM (Autism & Developmental Disabilities Monitoring network, CDC's Morbidity and Mortality Weekly Report). Hep-B hakati manustama 1991 koos 25mcgs tiomersaaliga. Hep-B sagedused National Immunization Surveyst.

FAKTID

- **Ei ole CDC andmeid autismi sageduse kohta pärast tiomersaali eemaldamist.**
- Hepatiit B vaktsiin vastsündinud poistele rohkem kui kolmekordistab ASD riski. [Annals of Epidemiology](#).
- Meessoost primaatide imikud, kes said ühe doosi Hepatiit-B vaktsiini, näitasid palju rohkem arengulisi häireid kui mittevaktsineeritud kontrollrühm. [Neurotoxicology](#).
- Poisid, kes said 3-süsti HepB vaktsiini seeriat, vajasisid 8 korda rohkem varajasi sekkumisi kui poisid, kes ei saanud seda. [Toxicological and Environmental Chemistry](#).
- Lapsed, kes said Hepatiit B vaktsiini seeriaid, said sõltuvalt vaktsiinitootjast 50% - 74% tõenäosemalt rohkem **"tsentraalse NS põletikulist demüelinisatsiooni"** kui lapsed, kes ei saanud vaktsiini. [Neurology](#).

B- HEPATIIDI VAKTSINATSIOON MEESOOOST VASTSÜNDINUTEL JA AUTISM

CM Gallagher, MS Goodman, Graduate Program in Public Health, Stony Brook University Medical Center, Stony Brook, NY Annals of Epidemiology Vol. 19, No. 9 ABSTRACTS (ACE) **September 2009**: 651–680 p. 659 P24

EESMÄRK: Universaalset vastsündinute immunisatsiooni B –hepatiidi vaktsiiniga soovitati alates 1991; kuid andmed turvalisuse kohta on segased. **The Vaccine Safety Datalink Workgroup raporti järgi ei ole seost sünnijärgse B hepatiidi vaktsineerimise ja palavikuliste episoodide või neuroloogiliselt ebasoodsate sündmustega.** Teised uuringud on leidnud positiivse seose B –hepatiidi vaktsineerimise ja kõrvainfektsioonide, farüüngiitide ja krooniliste artriitide; spetsiaalsele õpetamisteenusele suunamise vahel U.S. lastel.

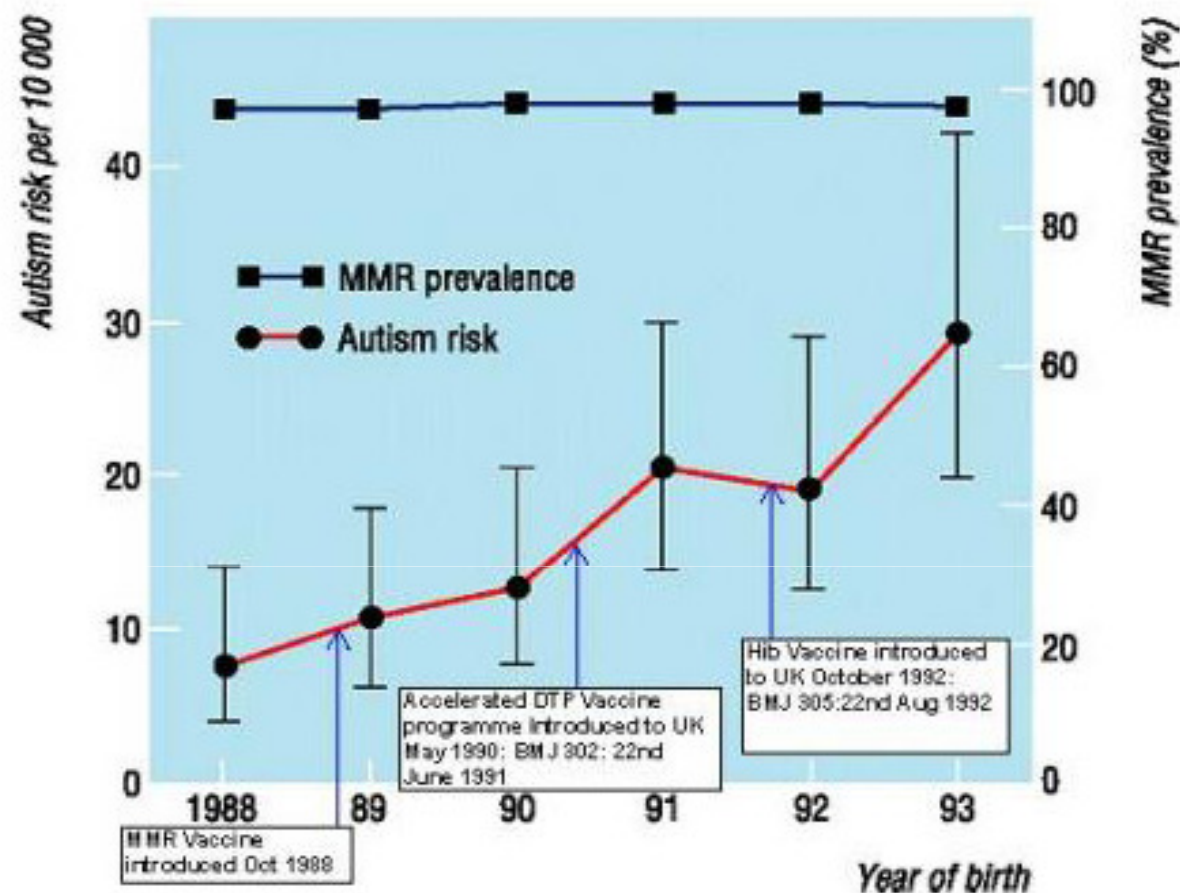
Me hindasime seost meessoost vastsündinute B hepatiidi vaktsineerimise ja vanemate raportite vahel ASD kohta.

MEETODID: See läbilõikeuuring (cross-sectional) kasutas U.S. tõenäosuse andmeid National Health Interview Survey 1997–2002 andmebaasist. Kasutati logistilist regressioonmudelit, et hinnata vastsündinute hepatiidivastase vaktsinatsiooni mõju ASD riskile 3–17 aastaste poiste seas.

TULEMUSED: *Poisid, kes said B-hepatiidi vaktsiini esimese elukuu jooksul, olid 2.94 suuremat võimalust ASD-le (N=31 of 7,486; OR 2.94; p < 0.03; 95% CI 1.10, 7.90) võrreldes nendega, kes said vaktsiini hiljem või keda ei vaktsineeritud. Mitte-hispaanlastest valgenahalistel poistel oli 61% vähem ASD (OR 0.39; p < 0.04; 95% CI 0.16, 0.94) võrreldes mittevalgete poistega.*

JÄRELDUS: *Andmed näitavad, et B-hepatiidi vastu vaktsineeritud U.S. meessoost vastsündinud olid 3-korda kõrgemat riski ASDle, risk oli kõrgeim mitte-valgete poiste puhul.*

Childhood Autism Risk by Year of Birth vs Dates of Major Changes to UK Vaccination Schedules



Graph Source: "Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis" BMJ 2001;322:460-463 24

Andmed ja graafik 2001 aasta [peer reviewed](#) dokumendist Jick & Kaye järgi. Andmed muutuste kohta vaktsineerimiste kalendris on peale pandud [Allikas](#) - British Medical Journal. Clifford G. Miller

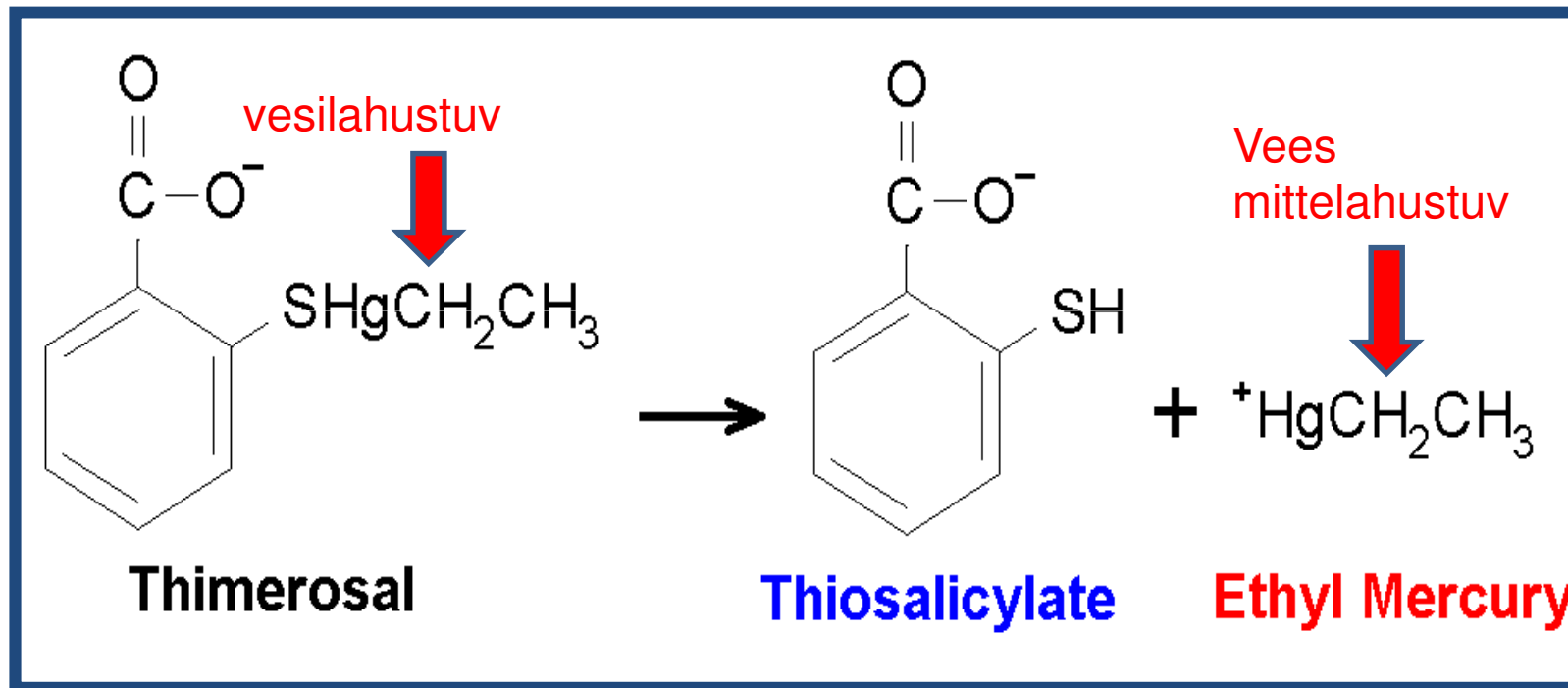
Tõusnud toksilisus hiirtel, kes said läkaköha vaktsiini, milles oli säilitusaine Merthiolate (ehk thimerosal).

Nelson, E.A. Gottshall, R.Y. Appl Microbiol. [1967](#) May;15(3):590-3.

Läkaköha/Pertussis vaktsiini säilitatakse 0.01% Merthiolate (thimerosal)-ga ja see on hiirele palju toksilisem kui säilitusainet mittesisaldavad vaktsiinid, valmistatud samast kontsentraadist ja sisaldades samu organisme. Nii Merthiolate (0.01%)- säilitatud kui mittesäilitatud vaktsiinide toksilisus tõusis, kui süstitud organismide number tõusis. Tõusu suremuses jälgiti, kui Merthiolate (thimerosal) süstiti eraldi, enne ja pärast mittesäilitatud läkaköha vaktsiini soolalahuse manustamist.

PMID: 6035051 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Thimerosal (tiomersaal) koosneb Thiosalicylic hapest ja etüülelavhõbedast, tuntud neurotoksiinist



1. The Merck Index, 12th ed., p. 1590, #9451 (1996).
2. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 30th ed., 804 (1993).

Organite elavhõbeda tase Omophalocelega imikutel, keda raviti Thimerosal'iga. Fagan et al. Archives of Disease in Childhood 52, 962-64, 1977

- Aastatel 1969-75, **raviti 13 juhtu, nendest 10 surid.**
Elavhõbeda analüüsid organitest järjestati 65-st kuni 2,700- kordseni üle normtaseme. Nad said 9 - 48 lokaalset aplikatsiooni 0.1% tiomersaali lahusega. **NB; Need lapsed olid tõenäoliselt antibiootikumravit. Võta arvesse seda toimet nende immuunsüsteemile!**
- “Paradoksaalselt, (teises uuringus) 3 imikut, kes said seda postnataalselt/sünnijärgselt (Iraak, **Methyl-Hg** sissevõetuna) ei ilmutanud sümptomeid, kuigi nende tase veres oli >1,000ppb, ja ühel >1,500ppb.”
Antibiootikume ei kasutatud! Vere tase ei näita toksilisust!
- **Järeldus 1977: “Orgaanilist elavhõbedat sisaldavate antiseptikumide kasutamine peab olema rangelt piiratud või keelatud haiglates, ja fakt, et elavhõbe läbib kergelt membraane ja on kõrgelt toksiline, tundub olevat unustatud.” Tulemus: Merthiolate (thimerosal) eemaldati turult FDA poolt tema toksilisuse tõttu imikutele.**

Suur VIGA!

- Ikkagi osad indiviidid CDC ja FDA-st otsustasid, et on OK süstida tiomersaali vastsündinud lapsele annuses, mis oleks EPA järgi ohutu, kui laps kaaluks 275 naela (umbes 130 kg)!
- EPA “ohutu tase” baseerub Hg-ga kokkupuutel kala ja vaalaliha söömise kaudu.
- Enamus raskmetallivastasest kaitsest inimesel on sooletraktis, sest me oleme selle evolutsioonis välja arendanud nakatatud toidu ja joogi tarbimiseks. Sellest minnakse mööda, kui süstitakse tiomersaali või hingatakse sisse elavhõbeda auru.

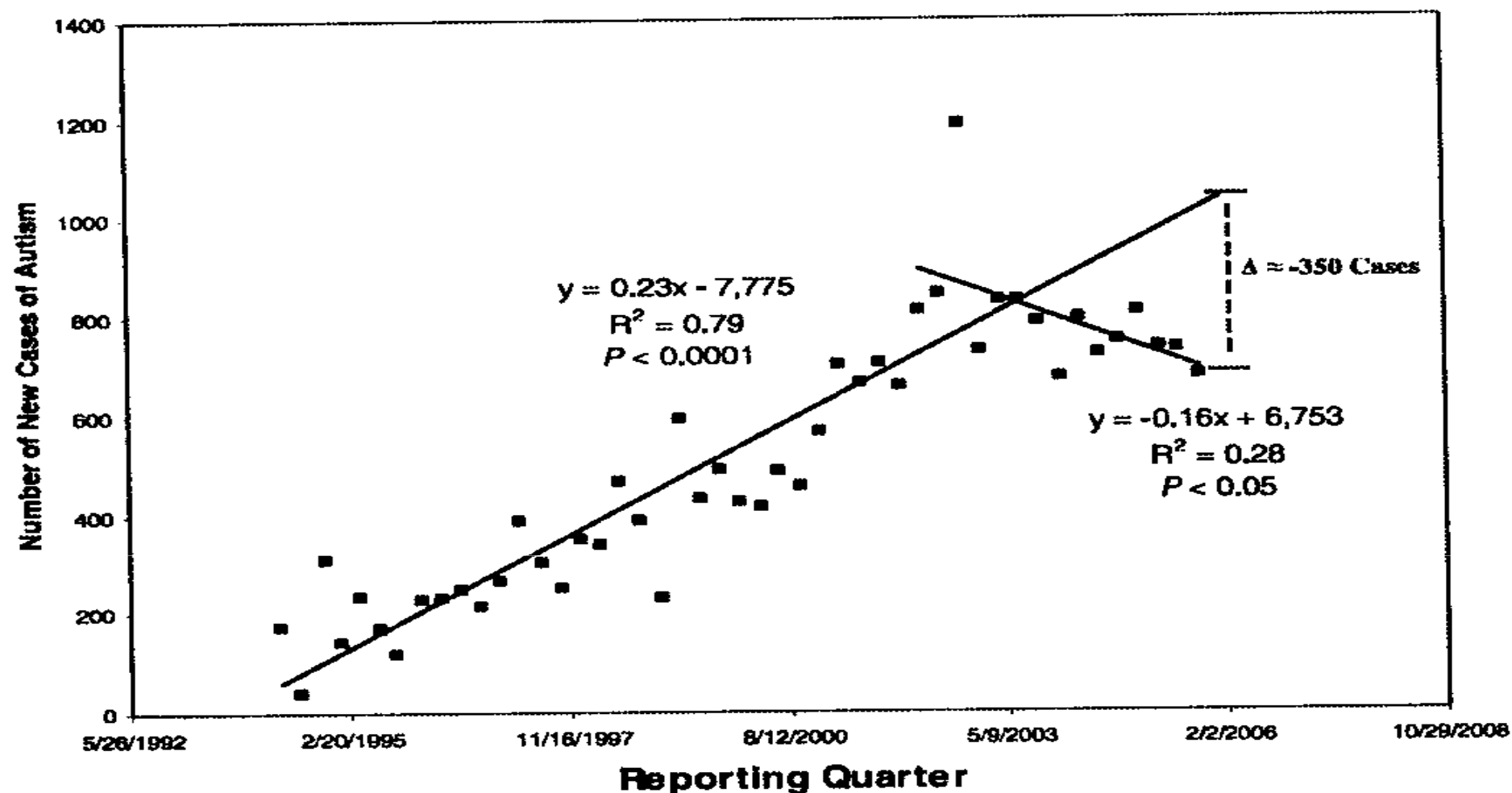
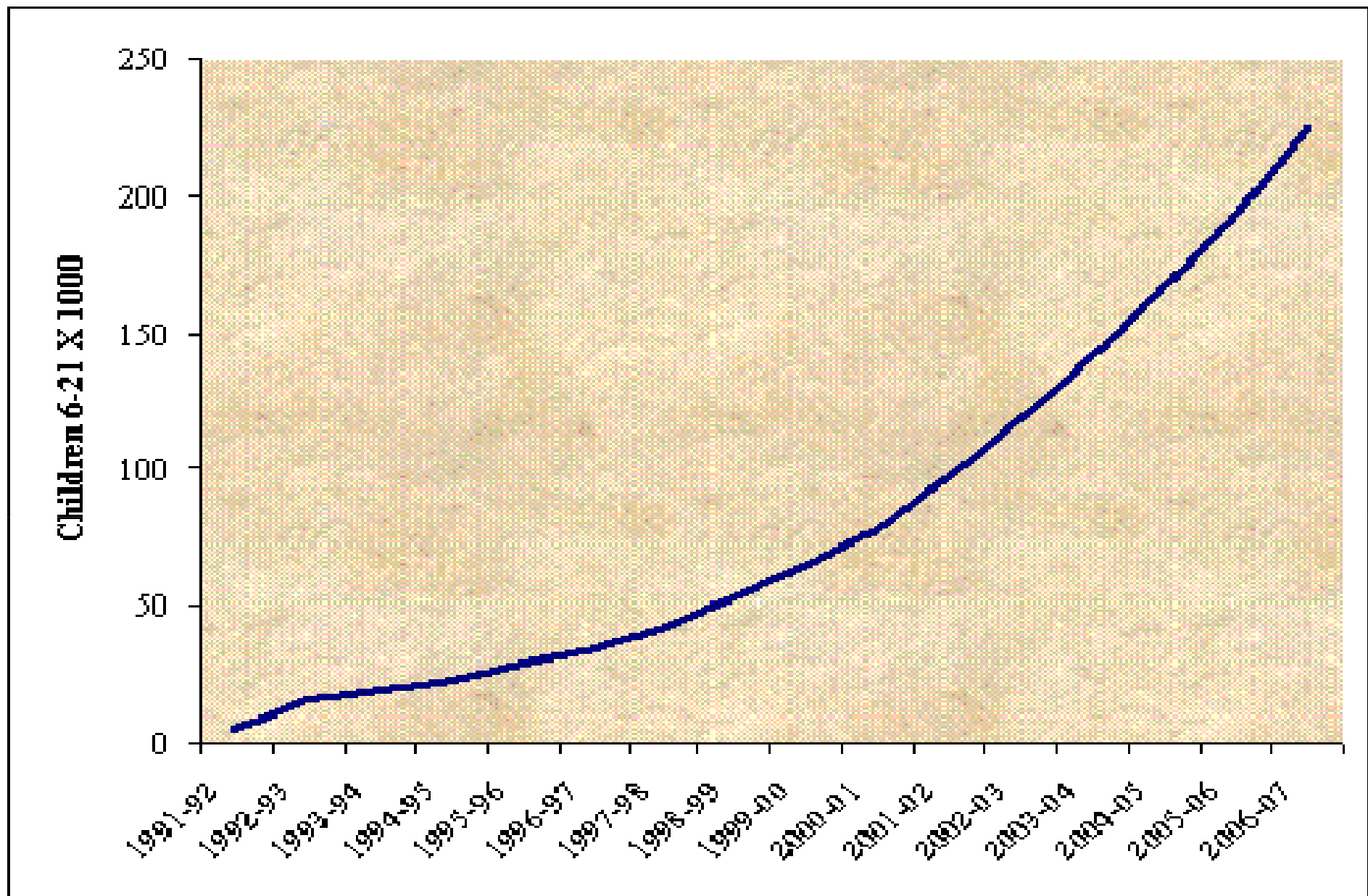


Figure 3. Trends in New Cases of Autism Entered into the CDDs. The trend from Jan 24, 1994, through Jan 6, 2003, is significantly increasing, with $P < 0.0001$. The trend from Jan 6, 2002, through Oct 4, 2005, is significantly decreasing, with $P < 0.05$. The difference in the slope of the regression lines for the number of new autism cases in the earlier compared with the later periods is significant, with $P < 0.0001$.



**15 aasta jooksul autistlike laste arvu tõus/ASD vanuses 6-21 U.S. koolides.
Allikas: U.S. Haridusosakond**

Is There a "Boy Crisis"?

Curriculum links: Education, critical thinking, popular culture, health, current events

Briefing: A number of disturbing recent studies have some educators asking if it's even possible for boys to do as well in school as girls. Girls outperform boys on high school report cards and have higher GPAs in college. Admissions officers say that it's harder for girls to get into top colleges, because so many more of them qualify than boys. According to U.S. Census Bureau statistics analyzed by the group The Boys Project, there are 116 boys enrolled in kindergarten for every 100 girls—but only 98 for every 100 in 12th grade. For every 100 young women enrolled in college nationwide, there are only 77 young men. Further, boys are more than two-and-a-half times as likely as girls to be diagnosed with some form of a learning disability. School districts are looking at a variety of explanations and solutions for what some psychologists call "the boy crisis." Some communities are investigating boys-only classrooms or schools, some are bringing more male role models into school buildings, and others are experimenting with new schedules and classroom layouts, reacting to research that indicates boys may simply have a harder time sitting still for lengthy class periods. First Lady Laura Bush has made the academic progress of boys one of her signature causes at the White House. One approach to boys' academic troubles that has received attention in recent months is the idea that boys may be fundamentally disorganized—and that their lack of organization is the root of their problems in school—so training them to become more organized may make help them improve their performance. Researchers have found that many boys are unable to or uninterested in sorting their nightly homework by subject, maintaining to-do lists, returning assignments to class or fully completing important forms like college applications and standardized tests. With help, some boys have improved their work habits. But some educators still dispute the idea that there is any "boy crisis" that needs addressing at all, arguing that race and class differences have far larger effects on academic performance than gender and that schools should focus their attention on those issues instead.

Classroom Debates

Is there really a "boy crisis" in schools? At your school, do most boys do as well academically as girls? Are most boys fundamentally more disorganized than girls? Why might studies find that boys are doing more poorly in school than girls? If there is a "boy crisis," what's the best solution: Boys-only schools or classrooms, more male teachers, different schedules, tutoring or something else?

Newspaper activities: Scan the paper for articles or columns about differences between boys and girls, or between men and women, in academics, health, sports, business or other areas. What do the articles conclude? Do you agree with the conclusions? Explain.

Resources: Books: Leonard Sax' *Why Gender Matters: What Parents and Teachers Need To Know About the Emerging Science of Sex Differences* (Broadway, 2006), Dan Kindlon and Michael Thompson's *Raising Cain: Protecting the Emotional Life of Boys* (Ballantine, 2000) and the American Medical Association *Boy's Guide to Becoming a Teen* (Jossey-Bass, 2006). Websites: Learn more from *The New York Times* and The Boys Project, and hear Laura Bush speak to NPR about the "boy crisis."



EPIDEMIOLOGIA

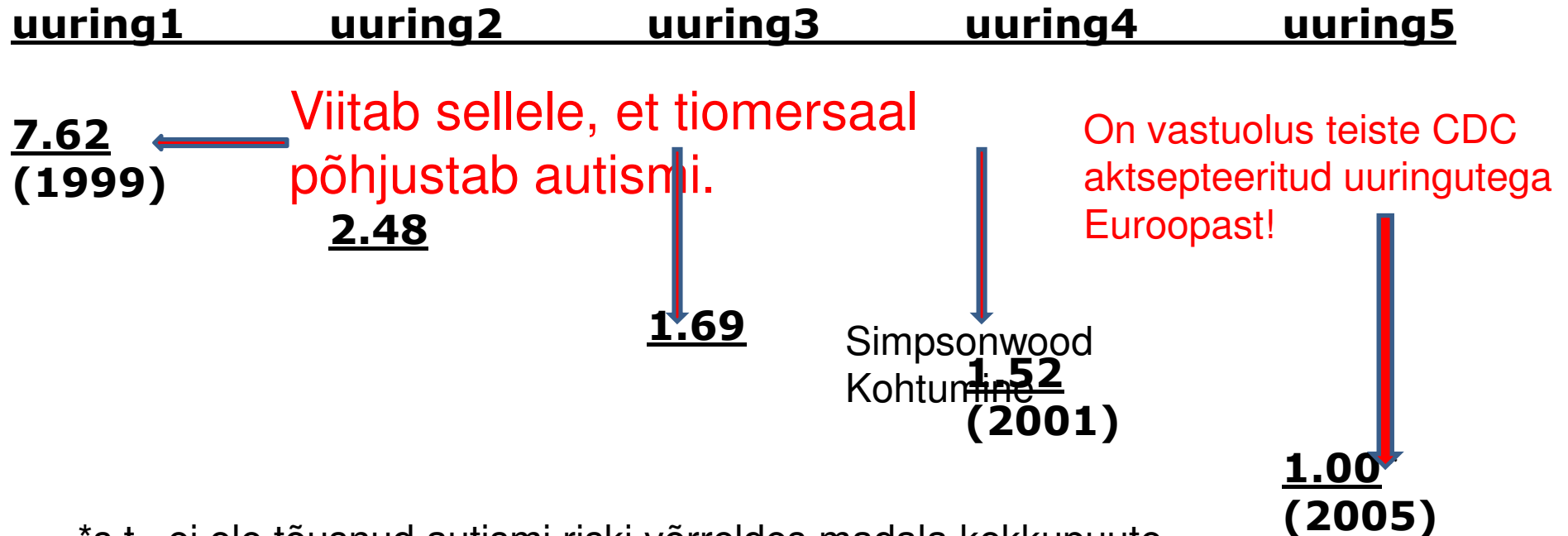
“Valetajad, neetud valetajad ja
statistikud (epidemioloogid)”

DISRAELI & MARK TWAIN

EPIDEMIOLOOGILISED UURINGUD

- Mitte ükski USA valitsuse agentuur ei ole kunagi tellinud ühtegi märkimisväärtset epidemioloogilist uuringut autismi ja vaktsineerimise kohta suurtelt Ameerika Ülikoolidelt.
- Kõik sellised uuringud on tehtud välismaa uurijate poolt ja rahastatud CDC poolt. Osad nendest uurijatest on nüüd kriminaaluurimise all pettuse pärast.

Autismi Riskid viiest järjestikusest uuringust CDC-st Verstraten et al. järgi



*s.t., ei ole tõusnud autismi riski võrreldes madala kokkupuute grupiga. Samuti ei ole tiomersaali nähtavat kaitsvat toimet – siis see väärtus oleks olnud alla 1.0. Samas Taani uuring näitas, et tiomersaali eemaldamine vaktsiinist põhjustas 20 - 25 kordse autismi tõusu. Üks nendest uuringutest peab olema vale.

Pärast publitseerimist 2005 “kaotati” kõik selle töö andmed CDC poolt!!!

Go to Safeminds.org to read the FOIA material on the Verstraten studies.

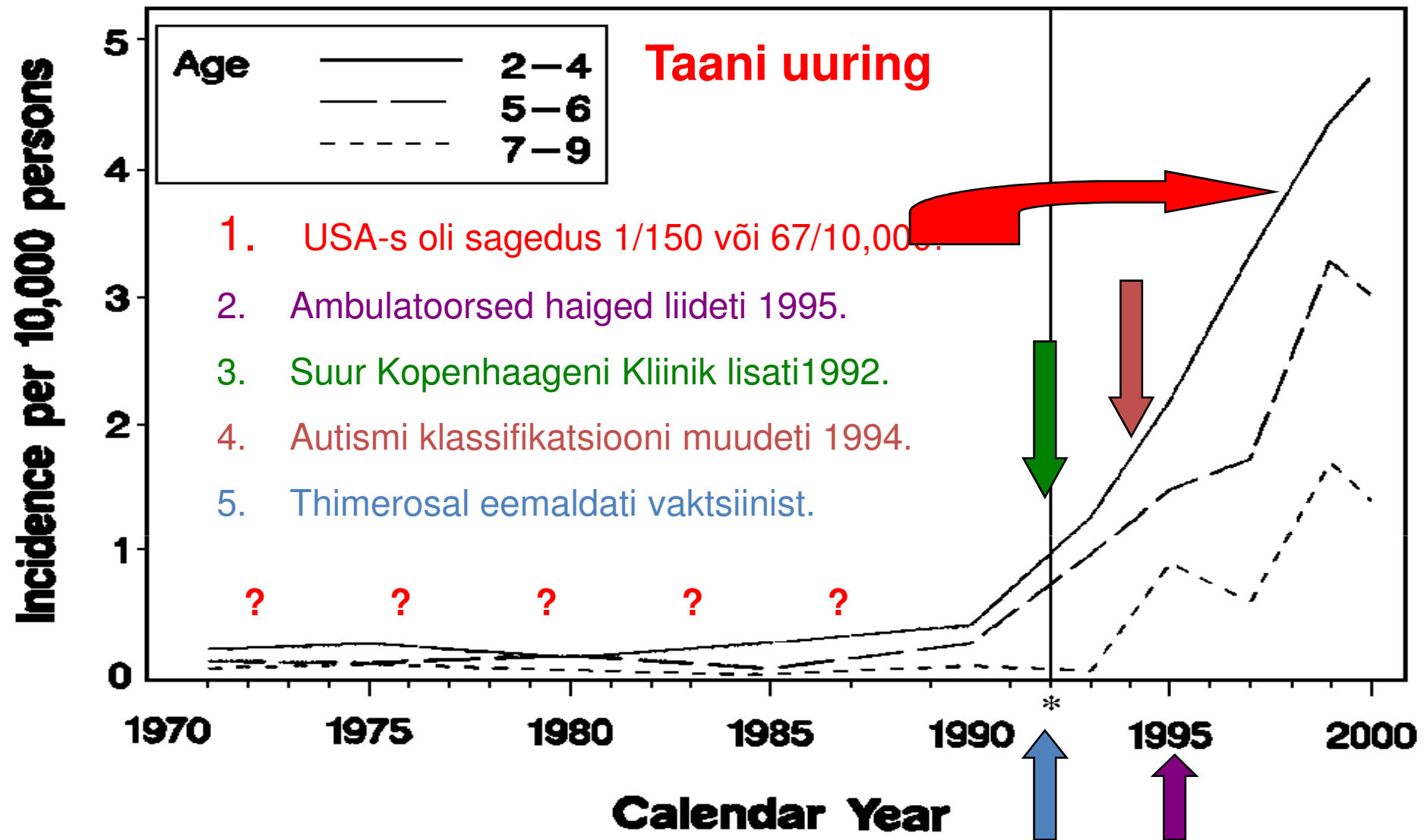


Fig 1. Incidence of autism by age and calendar year. The asterisk (*) indicates removal of thimerosal-containing vaccines in 1992.

Järeldus: tugeva neurotoksiini toimega kokkupuude hoiab ära autismi!!! Nonsense!

Reference: K. M. Madsen, et. al., *Pediatrics*, **112**, 604-606 (2003).

Takerdumine 2004 Meditsiiniinstituudi (Institute of Medicine -IOM) raportisse.

- 2004 IOM raport ütles, et tiomersaal ei ole seotud autismiga ning seda, et pole vaja sellel teemal edasisi uuringuid.
- 2004 IOM raport baseerus 5 küsitava väärtusega epidemioloogilisel uuringul.
- 2004 IOM raport heitis täielikult kõrvale baasilised teadusuuringud tiomersaali toksilisuse kohta ja hälbiva tulemusliku biokeemia, mis mitmete teadlaste poolt raporteerituna võib olla põhjustatud elavhõbeda sarnasest toksilisusest.
- Hiljutine kongressi poolt nõutud NIH komitee vaatas 2004 IOM raportit läbi ja andis sellele väga halva hinnangu.

- CDC, AAP ja paljud pro-tiomersaali pooldajad tsiteerivad Taani uuringut, mis näitab, et tiomersaal ei ole autismi põhjustaja, sest tema eemaldamine korreleerus 20-kordse autismi tõusuga.

See uuring on sarnane sellega, mis uurib, kas moskiitod on malaariaga seotud, kuid see viiakse läbi Alaskal.

- Need uuringud on küllatki mitteusutavad, kui vaadelda sisu detailselt. Peamine küsimus CDC ja AAP puhul on see, et miks taanlased, rootslased ja inglased asendasid tiomersaali oma vaktsiinides, kui on tõestatud, nagu need uuringud näitavad, et tiomersaal hoiab autismi ära?????

- Võib-olla meditsiiniasutused nendes maades on rohkem keskendunud imikute tervisele kui meie omad?

KES RAHASTAS JA KES VIIS LÄBI “TAANI UURINGUD” NÄIDATES, ET TIOMERSAAL HOIAB ÄRA AUTISMI?

- Uurimust rahastati CDC poolt \$11Miljoniga läbi grupi, mida juhtis **DR. Poul Thorsen** Aarhusi Ülikoolist TAANIS.
- **DR. THORSEN ON NÜÜD KOHTUS 13 SÜÜDISTUSPUNKTIGA PETTUSE EEST JA 9 SÜÜDISTUSPUNKTIGA RAHAPESU EEST, MILLEGA TA OMASTAS ÜLE \$1 MILJONI US DOLLARI CDC FONDIST.**
- INFORMATSIOON, SAADUD ‘FREEDOM OF INFORMATION ACT’ POOLT VIITAB SELLELE, ET EELNEVALT SEATUD EESMÄRK TAANI UURINGUL OLI NÄIDATA, ET TIOMERSAAL EI PÕHJUSTA AUTISMI.
- VAATAMATA LEGAALSELE REEGLIVASTASUSELE, TOETAVAD CDC JT PRO-VACCINE GRUPID SIIANI TAANI RAPORTIT, MIS NÄITAB, ET VAKTSIINID EI PÕHJUSTA AUTISMI.
- Paneb imestama, miks CDC toetas uuringud Taanis, samal ajal kui paljud U.S.A. Ülikoolid olid võimelised tegema seda uuringut kõrgel tasemel.

Teised kaalutlused

- Umbes 14.7% Inglismaa lastest 1970-1980 olid mittevaktsineeritud. Autsitidest laste vanemate grupp (Tony Bateson) märkis oma uurimuses internetis VAID kahte autismi juhtumit.
- **Dan Olmsted** **UPI** seeriates autismi kohta on leitud:
 1. **Väga vähe, kui üldse esineb autismi mittevaktsineeritud Amish'itel!**
 2. Chicago kliinik "Esmalt tervis", mis ei vaktsineeri esimesel aastal lapsi, raporteeris, et alates **1985. aastal sündinud** 35,000-lise lapse populatsiooni hulgas ei ole mitte ühtegi autismi juhust.
- Märkimisväärne autismi tõus Hiinas pärast külma sõja lõppu seostub Lääne vaktsiinide importimisega (**Evidence of Harm by David Kirby**).

KIIRE [²⁰³Hg]-Tiomersaali LIIKUMINE VEREST AJJU. Gasset et al.
Tetratogenicities of Ophthalmic Drugs. Arch. Ophthalmology 93, 52-55, 1975.

- Rasedatele jänestele süstiti naha alla [²⁰³Hg]-tiomersaali.
- 1 -6 h pärast süsti langes veres ²⁰³Hg cpm 100,000-st vähema kui 25,000 cpm-ni, **ehk siis üle 75%.**
- Teisest kuni kuue tunnini pärast süsti oli ²⁰³Hg **cpm loote ajus tõusnud (2-kordseks)**, maksas (4-kordseks) ja neerudes (3 -kordseks).
- **Siiski väidab IOM/CDC/AAP et kiire Hg vähenemine toimersaalist veres teeb ta vähemtoksiliseks ega põhjusta autismi.**
- **Ref:** Pichichero et al. Lancet 360:1737, 2002

Sorting out the spinning of autism: raskmetallid ja esinemuse küsimus.

[Desoto MC](#), [Hitlan RT](#). Acta Neurobiol Exp (Wars). 2010;70(2):165-76.

Department of Psychology, University of Northern Iowa, Cedar Falls, Iowa, USA.

cathy.desoto@uni.edu

Kokkuvõte

Autismi esinemissageduse tõusu põhjused on ülesköetud professionaalsete debattide teemaks. Kriitilise hinnangu kujundamisel uuringute puhul, mida on kasutatud küsimaks, kas autismi tase on seotud keskkonna toksiinidega (Soden et al. 2007, Barbaresi et al. 2009, Thompson et al. 2007), on meie püüe hinnata aktuaalset teaduslikku teadmist. Lisaks uurisime me empiirilises uurimuses autismi ja toksiliste raskemetalli teemat. Meie arvamuse järgi on empiirilised uuringud leidnud toetust seosele toksiliste raskmetallidega. Erinevad põhjused, mis on viinud autismi diagnoosi tõusule, on tõenäoliselt mitmetahulised ja põhjustest arusaamine on tänasel päeval üks kõige olulisemaid terviseteemasid. Me väidame, et teaduslik uurimus ei toeta neuroarengulise autismi häire ja toksiinidega kokkupuute mittetunnustamist/kõrvaleheitmist.

PMID: 20628440 [PubMed - indexed for MEDLINE]

USAS on totaalne puudus avatud ja integreeritud diskussioonist uuringute üle või puudus autismi epideemiat uurivate uuringute toetamisel.

PUBLITSEERITUD TEADUSUURINGUD TOETAVAD VÄIDET, ET MINGI KESKKONDLIK TOKSIIN ON HAARATUD PROTSESSI JA SELLEL ON ELAVHÕBEDA OMADUSED.

Näited biokeemilistest ebanormaalsustest rutiinselt uuritud Autistlikel lastel

1. Ebanormaalne oksüdatiivne stress (Dr. J. James)
2. Vähenenud biomolekulide metüülimine, näiteks DNA, RNA, proteiinid: põhjus – ensüüm metioniin-süntetaasi inhibitsioon. (Dr. R. Deth) (Recent research by Dr. Valarie Hu, GWU in FASEB J. MAY 2010)
3. Allasurutud immuunsüsteem: Hg poolt fagotsüütide sidumine, mis inhibeerib fagotsütoosi. (Dr. Rampersad)
4. Ebanormaalne kaseiini ja gluteeni seedimine proliinirikastes kohtades. Hg inhibeerib sooletrakti P-IV proteaasi. (Dr. Reichlt)
5. Ebanormaalsed uriini porfüriini profiilid. Hg indutseerib muutusi. (Dr. R. Nataf, Dr. J. Woods)
6. Ebanormaalsed sulfaatide tasemed (Dr. R. Waring)
7. Madal molübdeen, kõrge sulfitite toksilisus madala sulfaatide sisaldusega.

KAS ON VÕIMALIK MÄÄRATA ELAVHÕBEDA OHUTUT TASET?

SEDA EI OLE VÕIMALIK TEHA. On palju faktoreid, mis põhjustavad elavhõbeda toksilisuse tõusu või varieerumise inimese kehas, mistõttu üksikut ohutut Hg doosi ei saagi määratleda.

Mõned näited on SUGU, VANUS, TERVIS, ANTIBIOOTIKUMIDE, TEISTE METALLIDE ja HORMOONIDE olemasolu, PIIMA sisaldav menüü.

Raskmetallide sünergistlikud toimed on küllaltki keerulised ja võivad tugevalt suurendada Hg toksilisust

Shubert et al. Combined Effects in Toxicology--A Rapid systematic Testing Procedure:Cadmium, Mercury & Lead. *J. of Toxicology & Environmental Health* 4:763, 1978.

1. “Loomulikult mittevastust andval tasemel (LD1) elavhõbeda soola manustamine koos 1/20 LD1 pliisoolaga tappis kõik loomad.” “Üldiselt, kombinatsioon oli sünergistlik, kui kõige toksilisem element oli lähedane doosile LD1 palju vähem toksilise elemendi juuresolekul.”
2. Järeldus: piiripealselt toksilisel tasemel kahe toksilise metalli segamine(Pb^{2+} & Hg^{2+}) tekitab äärmuslikult toksilise lahuse.

Am J Optom Physiol Opt. 1983 Sep;60(9):759-61.

Tiomersaali ja tetratsükliini samaaegsest kasutamisest tulenevad reaktsioonid.

[Crook TG](#), [Freeman JJ](#).

Kokkuvõte

Vaatlesime reaktsiooni tiomersaalile, mis leidis aset siis, kui patsientidele oli samaaegselt välja kirjutatud tetratsükliini.

Tuvastati üheksa patsienti, kes olid kasutanud 0,004% tiomersaali sisaldavat kontaktläätse vedelikku kauem kui 6 kuu jooksul. Kõigil olid välja kujunenud erineva raskusastmega silmareaktsioonid (silmade punetus, ärritus, silmalau põletik) ilmselt tetratsükliini samaaegse tarbimise tagajärjel. Reaktsioon kadus kas tiomersaali või tetratsükliini tarvitamise lõpetamisel. Hüpotees, et reaktsiooni põhjuseks oli interaktsioon tiomersaali ja tetratsükliini vahel, leidis kinnitust jänestega tehtud katsetel.

PMID: 6681469 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Sugupoole-selektiivne tiomersaali toksilisus

Donald R. Branch Departments of Medicine and Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, 67 College St., Toronto, Ontario, Canada M5G 2M1 Experimental and Toxicologic Pathology (accepted 22 July 2008)

Hiljutine raport näitab korrelatsiooni ajalooliselt terapeutilise immunisatsiooni eesmärgil tiomersaali kasutamise ja sellele järgneva autismi kujunemise vahel. Samas jääb see seos vastuoluliseks. Autism tekib meestel võrreldes naistega umbes neli korda sagedamini – seega peaksid tiomersaali toksilisuse uuringud võtma arvesse sugupoole-selektiivseid mõjusid. Käesolev uuring võeti algselt ette eesmärgiga määrata kindlaks tiomersaali maksimaalselt talutav doos (MTD) isastel ja emastel CD1 hiirtel. Samas sai piiratud MTD uuringute käigus selgeks, et tiomersaalil on erinev MTD sõltuvalt sellest, kas hiir on isane või emane. **Dooside puhul 38,4-76,8 mg/kg, kasutades lahustina 10%-list DMSO-d, langesid tiomersaali ohvriks seitse testitud isast hiirt seitsmest, aga mitte ühtegi seitsmest testitud emasest hiirest.** Kuigi kasutatud tiomersaali tasemed olid väga kõrged (kuna algne eesmärk oli vaid määrata MTD), **oli täiesti ootamatu MTD erinevus isastel ja emastel hiirtel.** Kuigi need uuringud ei puuduta otseselt tiomersaali ja autismi ümbritsevat vastuolu ning tänu vaadeldud hiirte väikesele arvule on veel esialgsed, **annavad need** esimest korda teada tiomersaali sugupoole-selektiivsest toksilisusest ja näitavad, et mistahes tiomersaali toksilisuse uuringud tulevikus peaksid arvestama sugupoole-spetsiifilisi erinevusi.

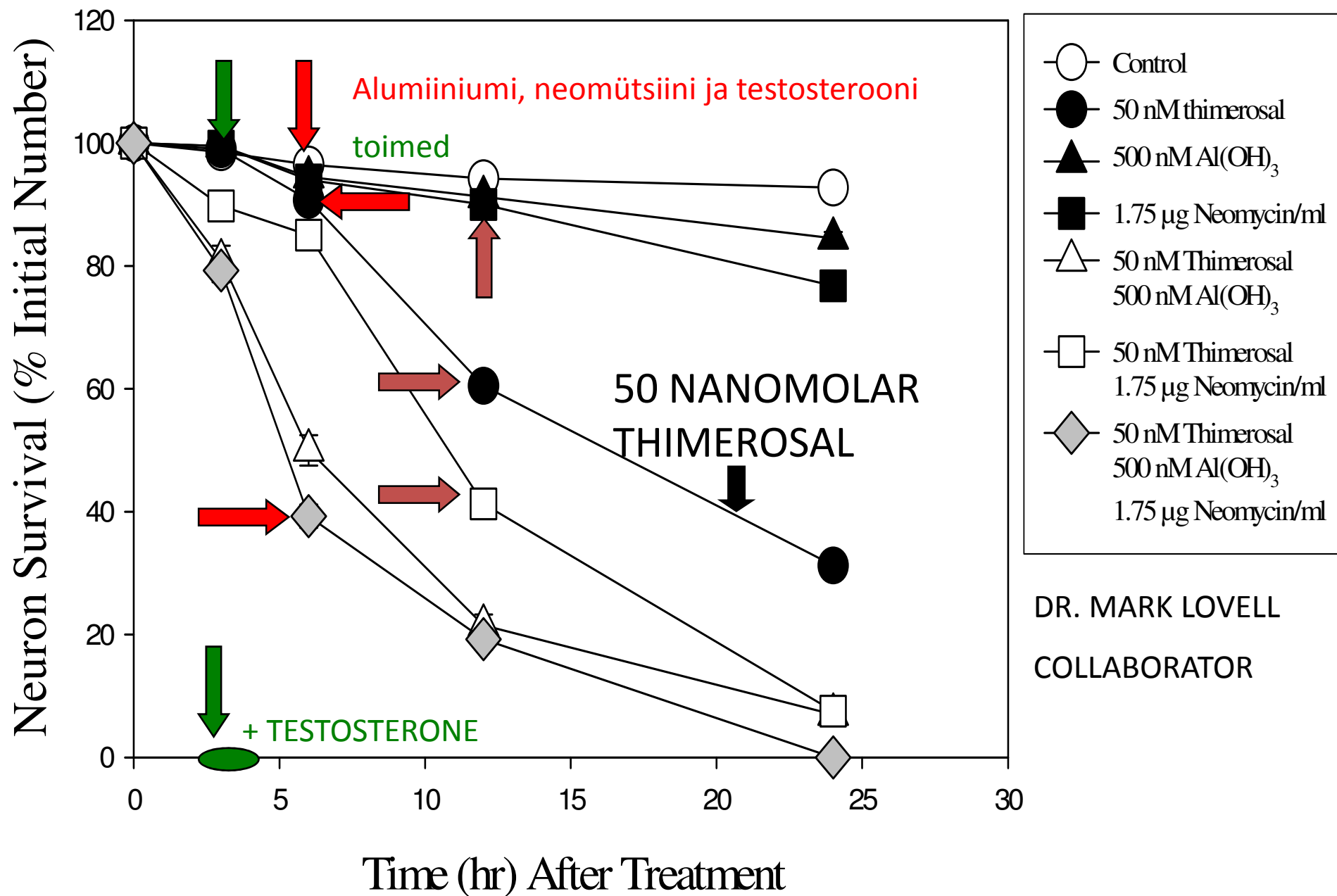
© 2008 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Östradiool vähendab Hg kumuleerumist ja sellega seotud häireid Hüpotaalamus-Hüpofüüs teljel eemaldatud ovaariumitega rottidel.

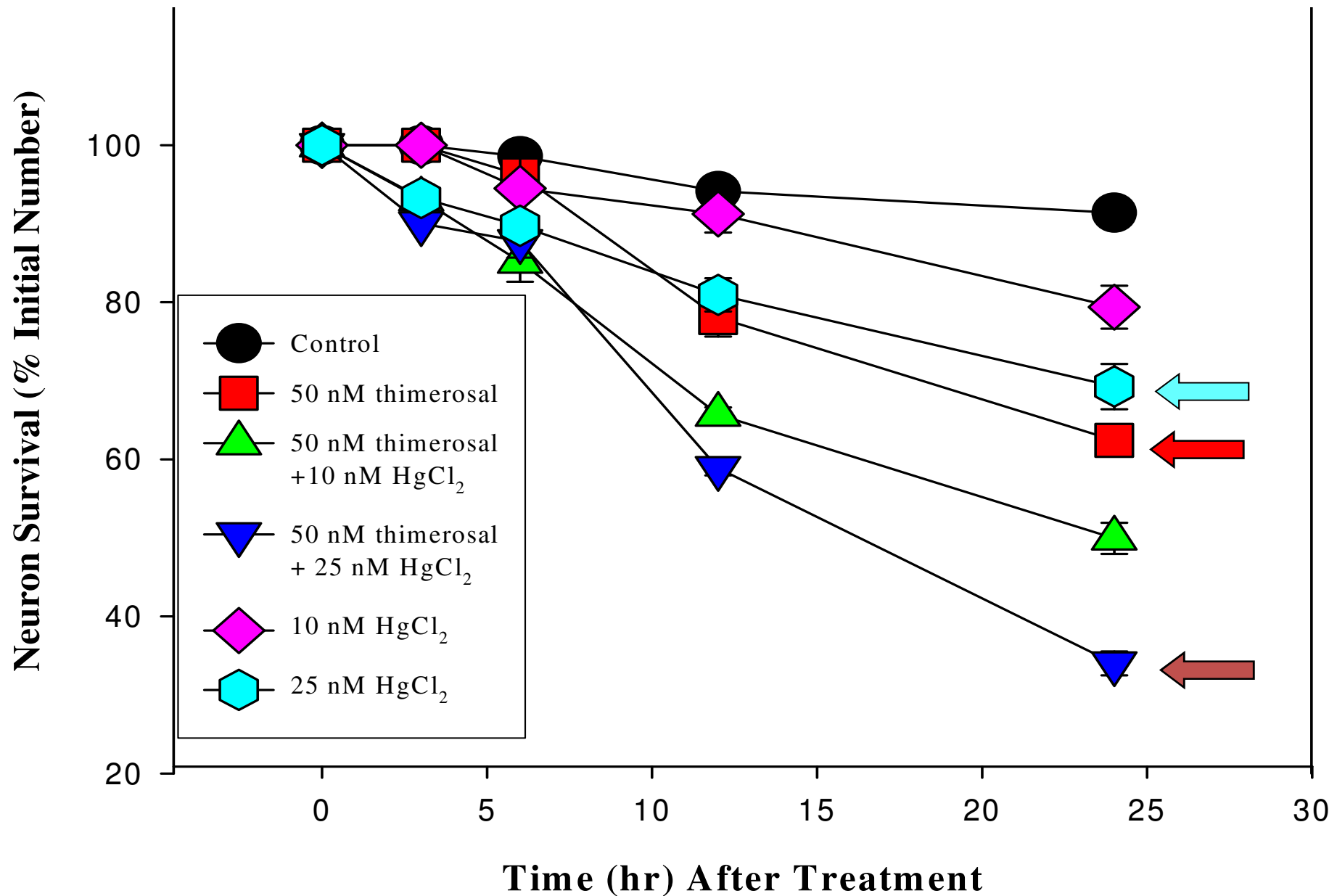
Oliveria et al. Ecotoxicol. Environ. Safety Jan.10, 2006

- Metüül-elavhõbe, esilekutsutud hüpotaalamuse keskmises osas LHRH languse ja plasma taseme LH languse poolt. Need LHRH ja LH langused kaovad östrogeenasendusraviga.
- “östrogeensed toimed on seotud elavhõbeda sisalduse langusega hüpofüüsi eesmises osas ja hüpotaalamuse keskmises osas, viidates östrogeenide kaitsvale toimele.”

SÜNERGISTILINE TOKSILISUS



Hg²⁺ & Tiomersaali eksponeerimise lisatoksilisus neuronite kultuurile.



Mercury in Our Vaccines

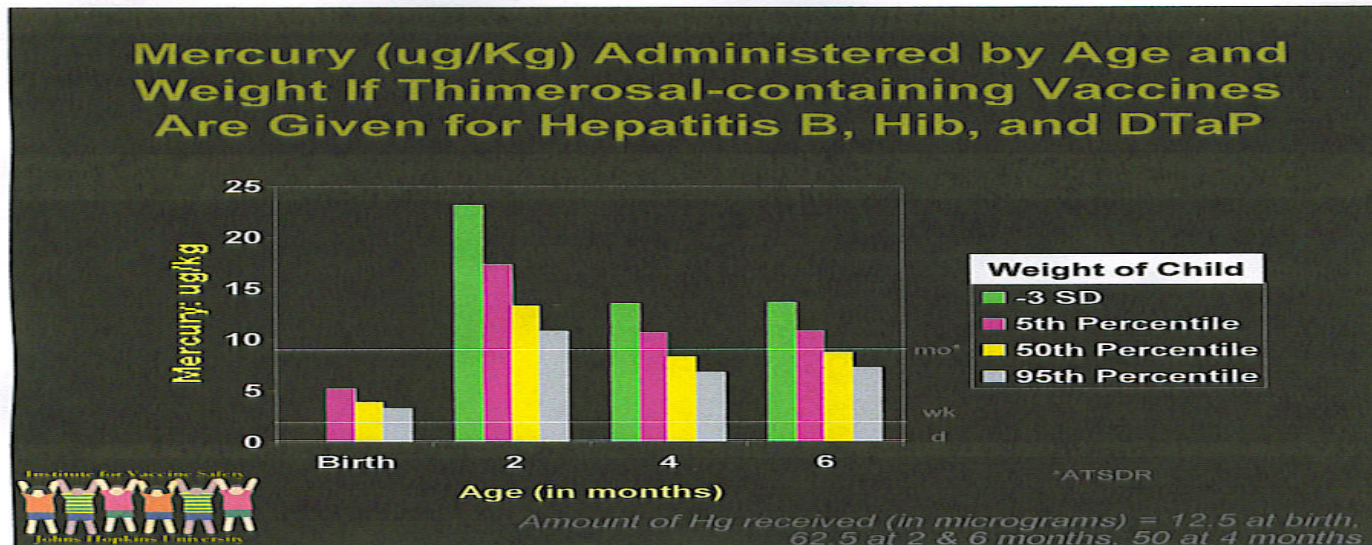
"Trace Amounts"

Trace = 1 mcg/dose = 0.0002% = 2,000 parts per billion (ppb)

- 0.5 ppb kills human neuroblastoma cells
- 2 ppb U.S. EPA limit for drinking water
- 20 ppb brain neuron membrane structure destroyed
- 200 ppb EPA classification as hazardous waste
- 25,000 ppb Hep B vaccine given at birth (U.S.) 1990-2002
- 50,000 ppb DTaP and Hib vaccines given at 2, 4, 6, 12 and 18 months in the 1990s

<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/eletters/121/3/621#36839>; *Toxicol Sci* 2005; 86: 132-140; www.epa.gov/safewater/contaminants; Neuroreport 2001, 12:733-37; www.epa.gov/epawaste, <http://www.fda.gov/cber/vaccine/thimerosal.htm>





1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ arvestatakse võrdseks 1 $\mu\text{g}/\text{liitriga}$ kui kudesid ja luid vaadeldakse kui vett - mida nad ei ole. Siiski, 1 $\mu\text{g}/\text{liitris}$ võrdub 5nanomolaarse Hg tasemega kudedes (kui see oleks kõik vesi). Lapsed saavad 5 $\mu\text{g}/\text{liitris}$ ja 20 $\mu\text{g}/\text{liitris}$ keha kudede kohta, saades etüül-Hg 25 ja 100 nanomolaarsel tasemel, kui see jaotub ühtlaselt üle kogu keha.



**HINNATUD IMIKUTE TIOMERSAALI NANOMOLAARSED TASEMED PÄRAST
VAKTSINEERIMIST: BASEERUVALT KAALUL JA 16% (TAVALINE % veres),
50 % või 75 % VOLUME ACCESS (eeldusel 1 kg = 1 mahuliiter)**

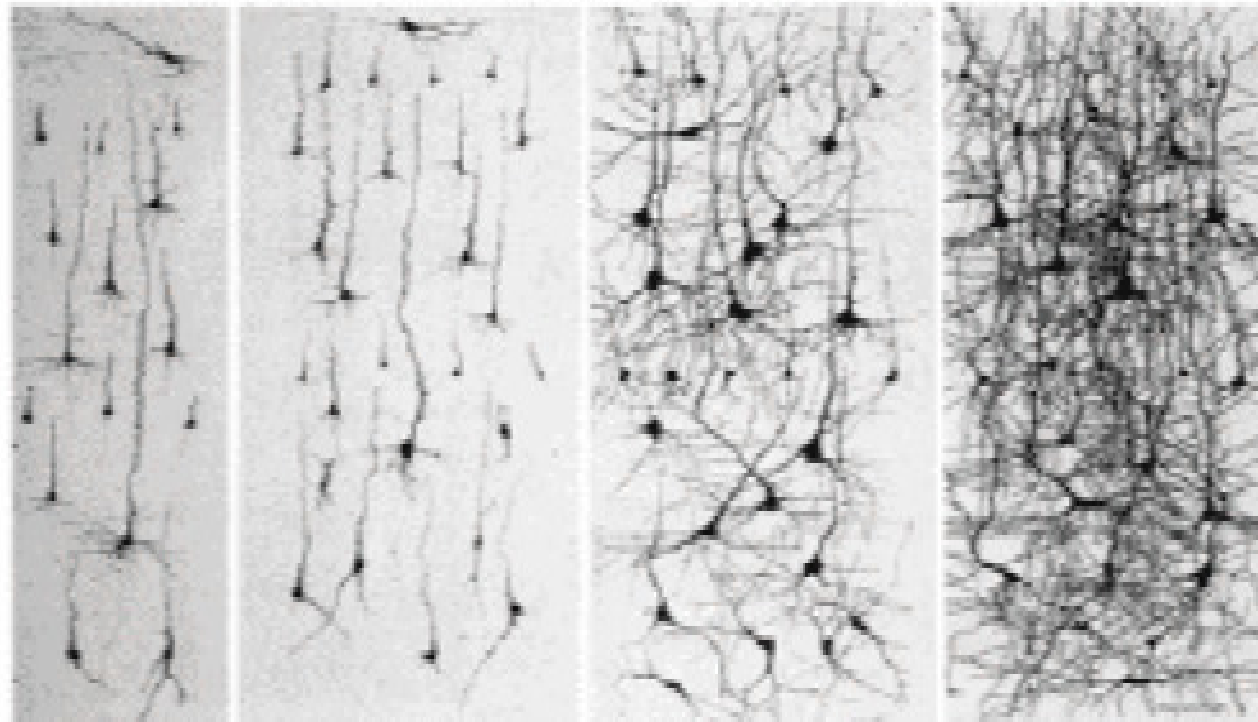
Hg ⇒	12.5 µg	50 µg	67.5 µg
1kg(2.2#)	84;125;391	335;500;1,562	453;676;2,106
2kg(4.4#)	42;62;196	167;250;781	226;338;1,053
3kg(6.6#)	28;42;130	111;166;520	151;226;701
5kg (11#)	17;26;78	67;100;312	91;136;421
10kg(22#)	8;12;39	34;50;156	45;68;210
15kg(33#)	5;8;26	23;34;104	31;46;140

IMIKU
KAAL

NANOMOLAR CONCENTRATION

Seega, tiomersaaliga kokkupuude vaktsiinist andis kergesti kehas taseme, mis ületas metioon süntetaasi toksilise inhibitsiooni taseme, fagotsütoosi inhibeerimise (1nm) ja neuronite surma (10-50nm) taseme.

A Child's Brain Development Over Time



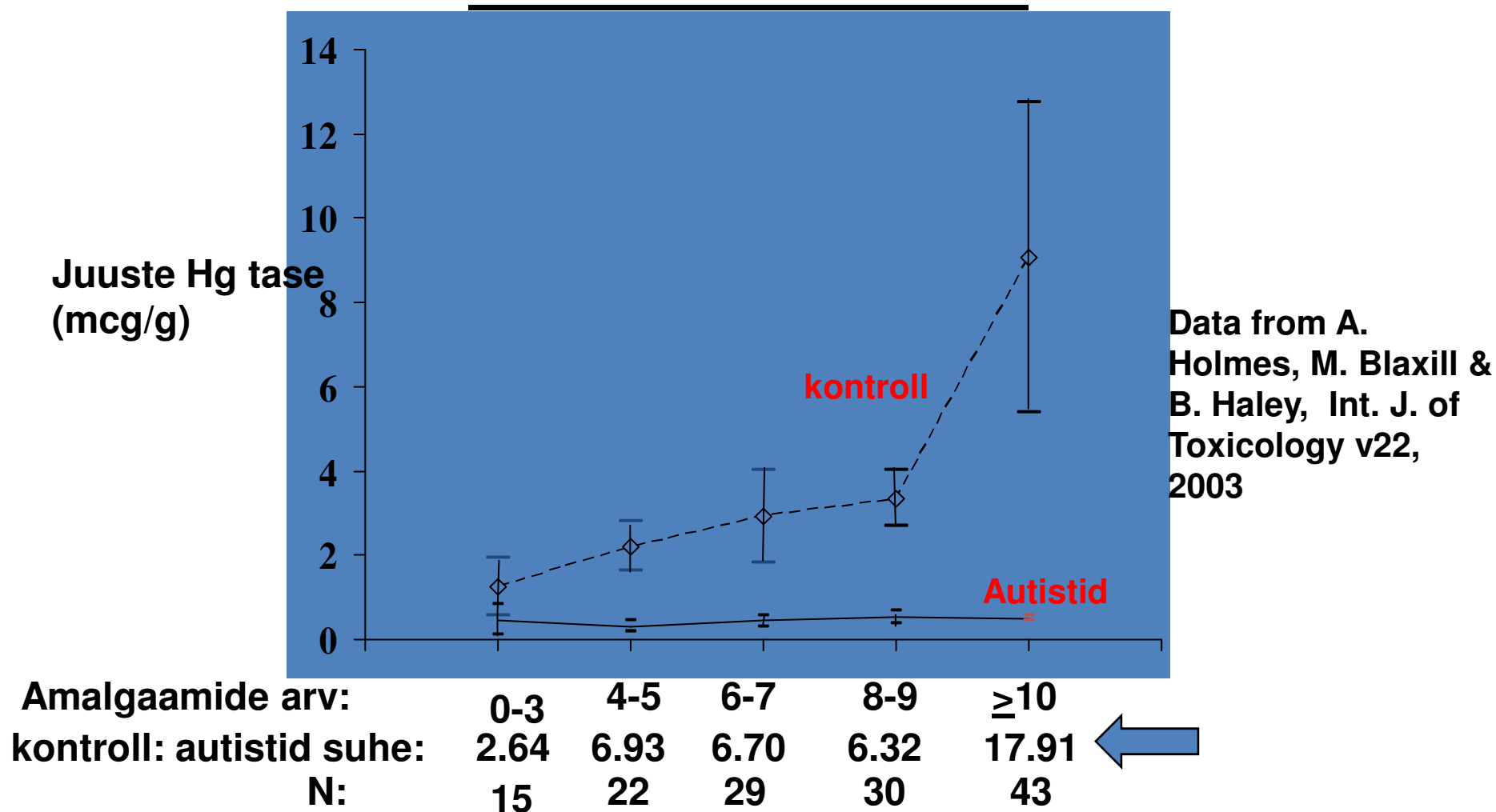
Newborn

1 month

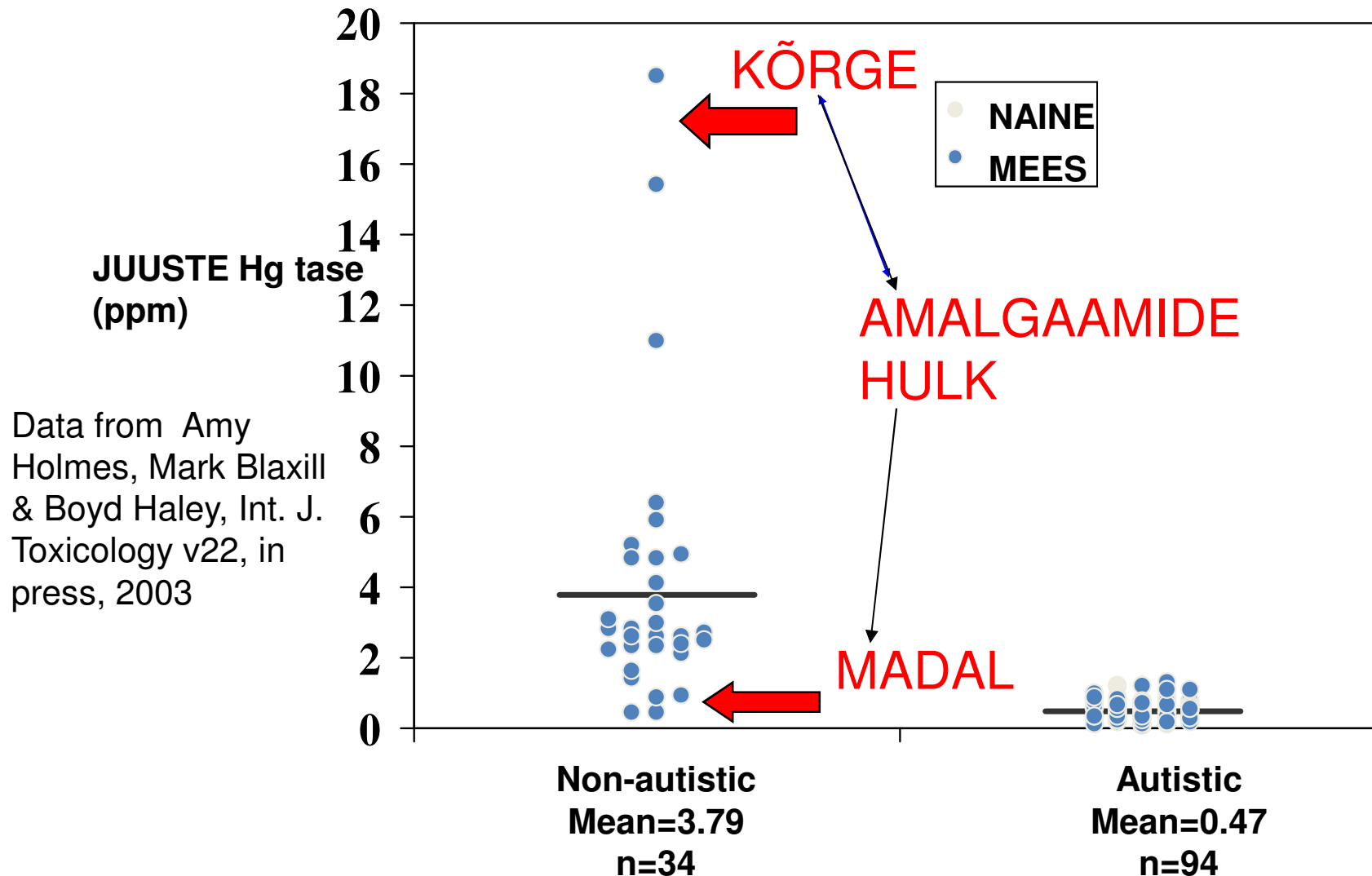
6 months

2 years

ELAVHÕBEDA TASE SÜNNI-JUUSTES VS. AMALGAAMTÄIDISTE ARV AUTISTIDEL JA KONTROLLGRUPIL

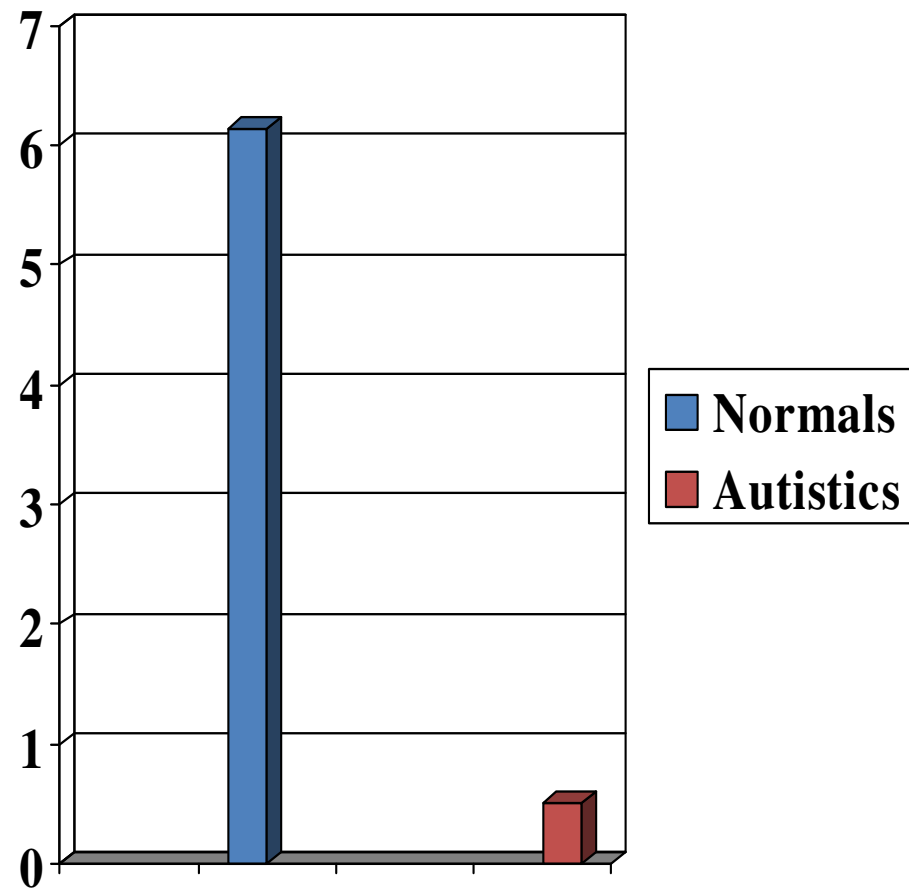


SÜNNI-JUUSTE ELAVHÕBE AUTISTLIKEL VS KONTROLLGRUPI LASTEL



Sünni-juuste Hg tasemed imikutel, kelle emadel oli **rohkem kui 8 amalgaami**

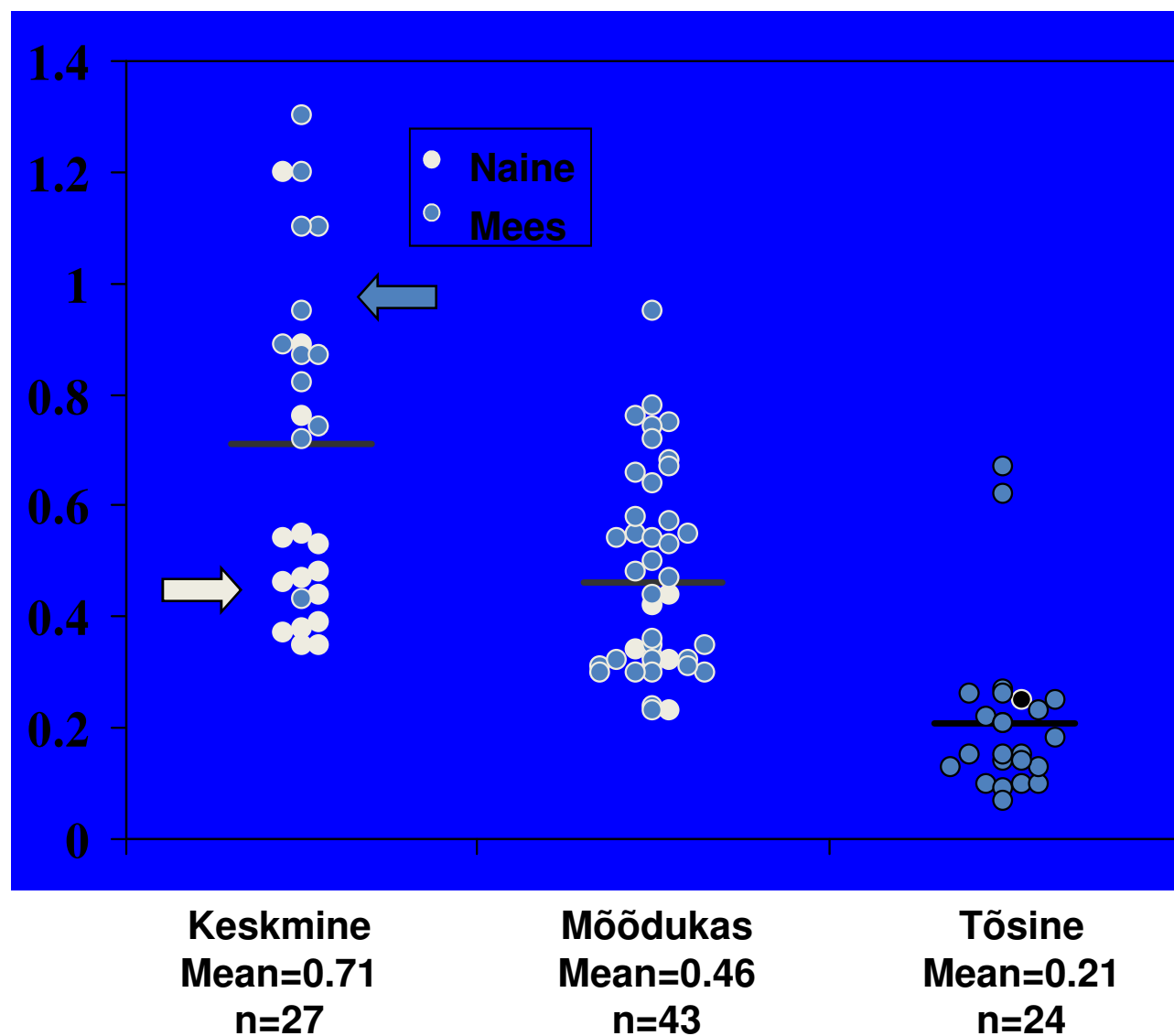
- Andmed (Hg ppm) koguti ainult emadelt, kellel oli 8 - 15 amalgaamtäidist, et määrata, kas nende äärmuste puhul on autistlike ja normaalsete laste puhul näitajad erinevad. Suhe oli **12:1**.



Sünni-juuste Hg ja autismi sügavus

Juuste Hg
tase
(ppm)

Data from Amy
Holmes, Mark
Blaxill & Boyd
Haley, Int. J.
Toxicology v22, in
press, 2003.



Osade biomarkerite uurimine autsimi diagnoosiga laste juustest

Eman Elsheshtawy et al., Middle East Current Psychiatry 2011, 18:6–10

Table 2: Võrdlus Pb, Hg, Cu ja Zn tasemete vahel (microgram/milligram) uuritud isikute ja kontrollgrupi isikute juustes

	Patients (n = 32)	Control (n = 32)	t	P
Plii (Pb) (mean ± SD)	9.75 ± 1.8	6.8 ± 0.86	8.624**	0.000
Elavhõbe (Hg) (mean ± SD)	0.55 ± 0.06	3.2 ± 0.2	– 69.202**	0.000
Vask (Cu) (mean ± SD)	26.5 ± 1.9	19.1 ± 4.4	8.493**	0.000
Tsink (Zn) (mean ± SD)	304.99 ± 25.8	419.5 ± 45.96	– 11.358**	0.000

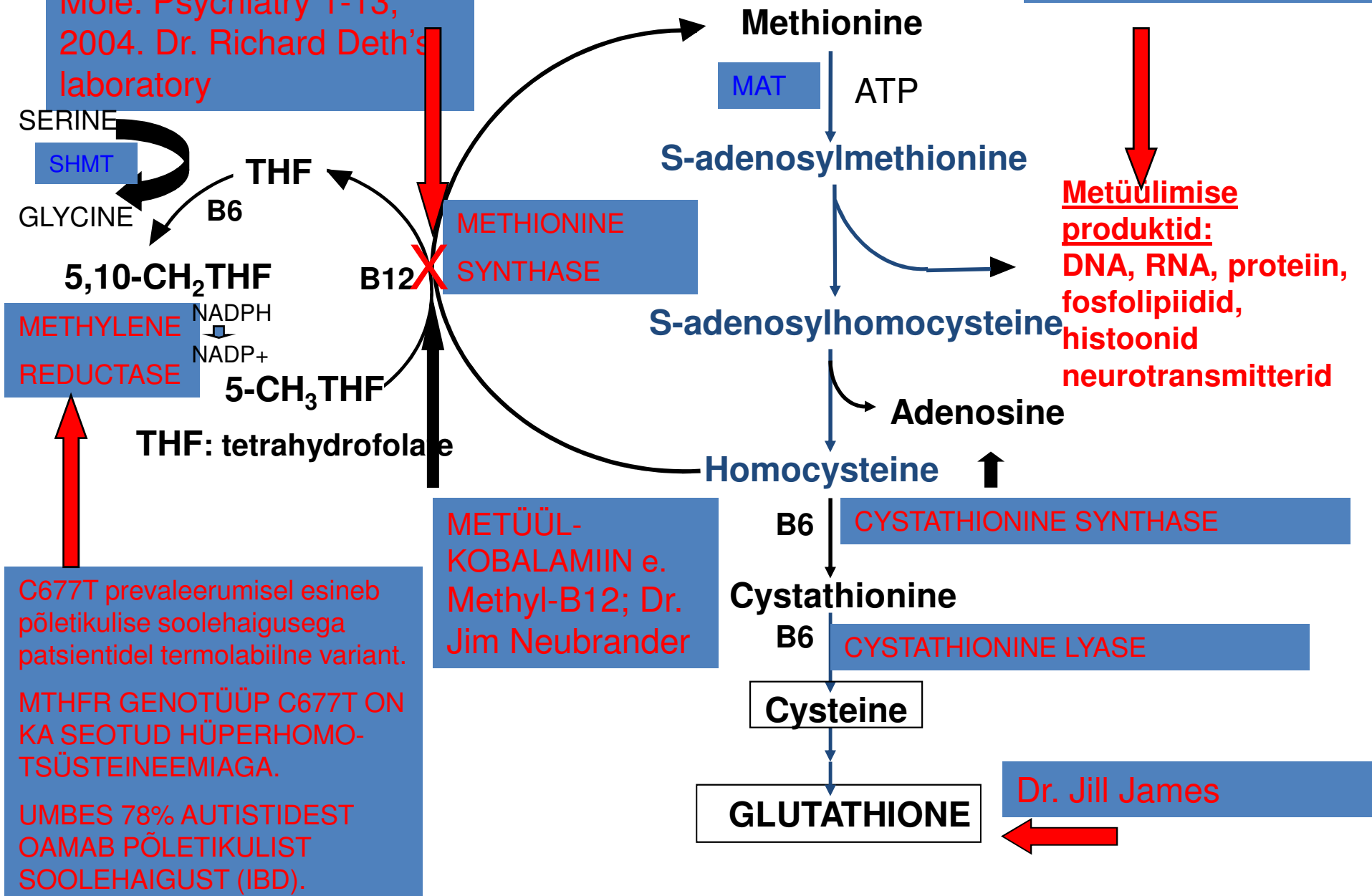
**Kõrgelt tähenduslik, kui $P < 0.01$.

UURING

- Autistlikel imikutel in utero tundub Hg eritusvõime olevat võrreldes normaalsete lastega häiritud!
- Uus arusaam: Madal Hg tase juustes ja veres ei näita Hg toksilise toime ja kehas peetumise puudumist!

IC50 OF **1.0 nM** for Thimerosal. Waly, et al. Mole. Psychiatry 1-13, 2004. Dr. Richard Deth's laboratory

Autistidel on kurnatud metüülitud makromolekulid



Valerie W. Hu, Ph.D., Biokeemia ja molekulaarbioloogia professor.

Online edition of the Federation of American Societies for Experimental Biology Journal May 2010.

- Identifitseeris teatavate keemiliste ühendite spetsiifilised erinevused identsete kaksikute ja õdede-vendade paaride rakkude DNA-s, kellest vaid üks oli **saanud** autismi diagnoosi.
- Nende erinevuste hulgas oli hulk metüülgruppe, mis märgistavad geenide spetsiifilisi piirkondi ning on väga olulised nende geenide aktiivsuse reguleerimisel.
- Uuring identifitseeris epigeneetilised muutused, mis võivad soodustada autismi, lülitades geene sisse ja välja. See tähendab, et muutused DNA märgistamises võivad olla tagasipööratavad kohase farmakoloogilise raviga.
- "Võib osutada võimalikuks tagasi pöörata või parandada vähemalt mõningaidki autismi puhul täheldatavaid puudujääke, kasutades õigesti ravimeid, mille sihtmärgiks on spetsiifiliste geenide metüülimine," ütleb ta.
- (Minu kommentaar: või pöörata tagasi tiomersaali toksilisus, mis põhjustas selle ebasoodsa metüülimise puudujäägi!)

SUHE OKSÜDATIIVSE STRESSI JA ELAVHÕBEDA TOKSILISUSE VAHEL

- OKSÜDATIIVNE STRESS ON SEOTUD PALJUDE NEUROLOOGILISTE HAIGUSTEGA.
- Hg toksilisus indutseerib kõrget oksüdatiivse stressi astet.
- NÄIB OLEVAT MÕISTUSPÄRANE ARVATA, ET KUI NEUROLOOGILISED HAIGUSED ON TAVALISED (ühel kuuest Ameerika lapsest on CDC järgi neuroloogiline probleem), siis tuleb rakendada kõiki jõupingutusi elavhõbedaga toksilise kokkupuute ärahoidmiseks

Valitud ionide mõõtmine, mis on seotud oksüdatiivse stressi ja energia metabolismiga Saudi autistlikel lastel. - [El-Ansary A](#), [Al-Daihan S](#), [Al-Dbass A](#), [Al-Ayadhi L](#). Clin Biochem. 2010 Jan;43(1-2):63-70. Epub 2009 Sep 23.

EESMÄRGID: Autism on arenguline häire, mida iseloomustavad sotsiaalsed ja emotsionaalsed puudujäägid, keelekasutuse kahjustused ja stereotüüpsed käitumised, mis ilmnevad varases sünnijärgses eas. Selle uuringu eesmärgiks on valitud ionide rolli selgitamine seoses energia metabolismiga, mis on oksüdatiivse stressi tagajärjeks autismiga kaasneva arengupeetuse puhul.

MATERJALID JA MEETODID: 30-l Saudi autistlikul patsiendil määrati maloonaldehüüd lipiidide peroksüdatsiooni mõõtjana, Na(+)/K(+) ionipump (ATPase) koos Na(+), K(+), Mg(2+), Ca(2+) and Pb(2+) kontsentratsioonidega, ning võrreldi neid 30-e samaealise isiku kontrollproovidega.

TULEMUSED: Saadud andmed näitasid, et Saudi autistlikel patsientidel on võrreldes kontrollgrupiga märgatavalt kõrgem Na(+)/K(+) ATPase ja lipiidide peroksüdatsiooni tase. Lisaks sellele on neil märgatavalt kõrgemad K(+) ja Pb(2+) tasemed, samas kui tuvastati Ca(2+) oluliselt madalam tase võrreldes ea poolest sobivate kontrollisikutega. Teisalt ei esinenud olulisi muutusi autistlike patsientide Mg(2+) and Na(+) tasemetes.

JÄRELDUS: **Mõõdetud valikuliste ionide muutus kinnitab, et oksüdatiivne stress ja puudulik mitokondrilise energia tootmine võivad esindada esmast põhjuslikku tegurit autismi patogeneesis.**

Metaboolsed biomarkerid, mis on seotud oksüdatiivse stressi ja antioksidantide olukorraga Saudi autistlikel lastel. - [Al-Gadani Y](#), [El-Ansary A](#), [Attas O](#), [Al-Ayadhi L](#). Clin Biochem. 2009 Jul;42(10-11):1032-40.

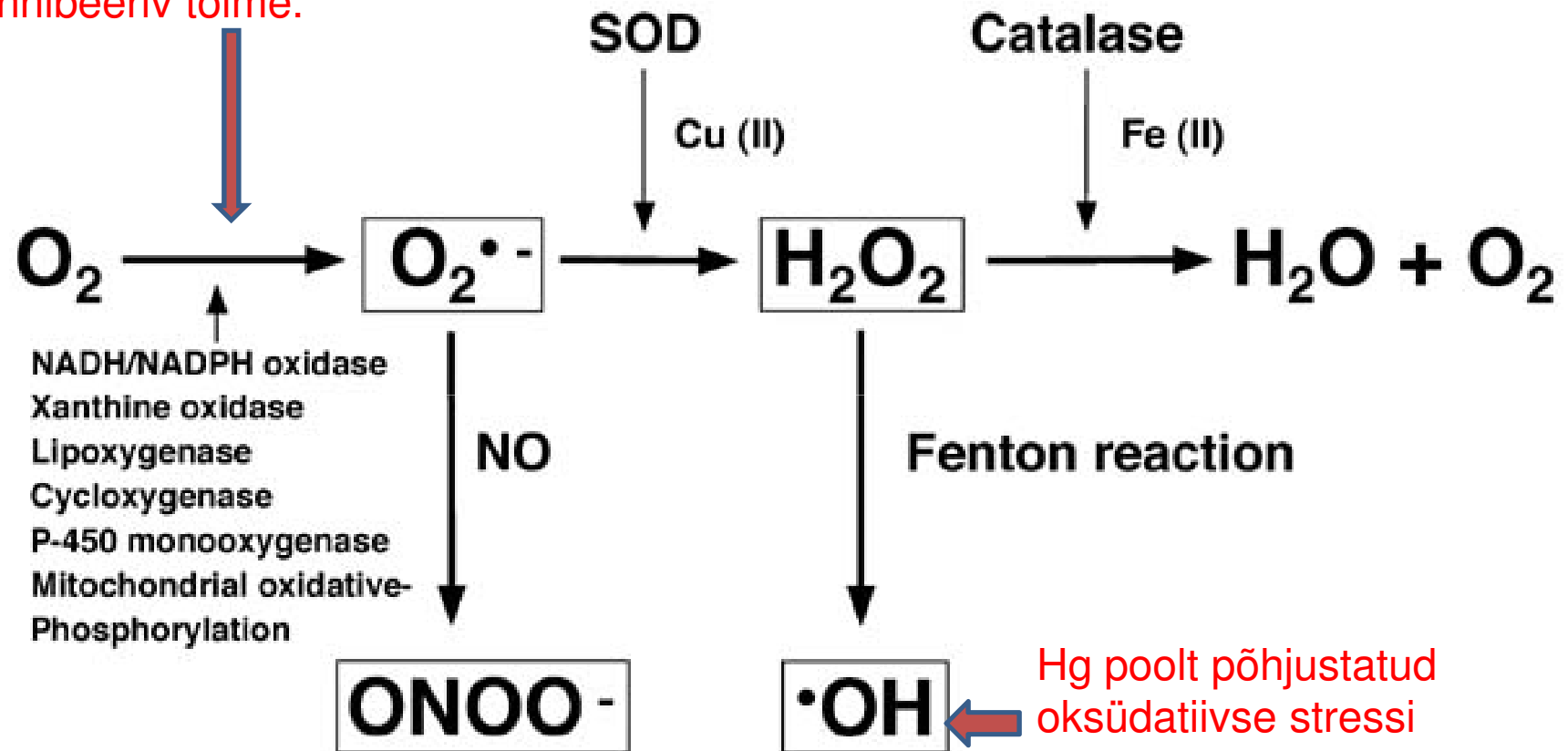
EESMÄRK: Oksüdatiivse stressi ja antioksidantidega seotud parameetrite (ensümaatiliste ja mitte-ensümaatiliste) mõõtmine Saudi autistlikel lastel.

UURINGU ÜLESEHITUS JA MEETODID: Selle uuringuga hõlmati 30 autistlikku last (22 poissi ja 8 tüdrukut) vanuses 3-15 aastat (25/30st olid alla 8-aastased), ning 30 tervet last kontrollgrupina. Nende plasmas määrati lipiidperoksiidide, vitamiin E, vitamiin C, glutatiooni (koos glutatioonperoksüdaasi (GSH-Px) ensümaatilise aktiivsusega) ning katalaasi tasemed, samas kui superoksiid-dismutaasi (SOD) mõõdeti mõlema grupi punastes verelibledes.

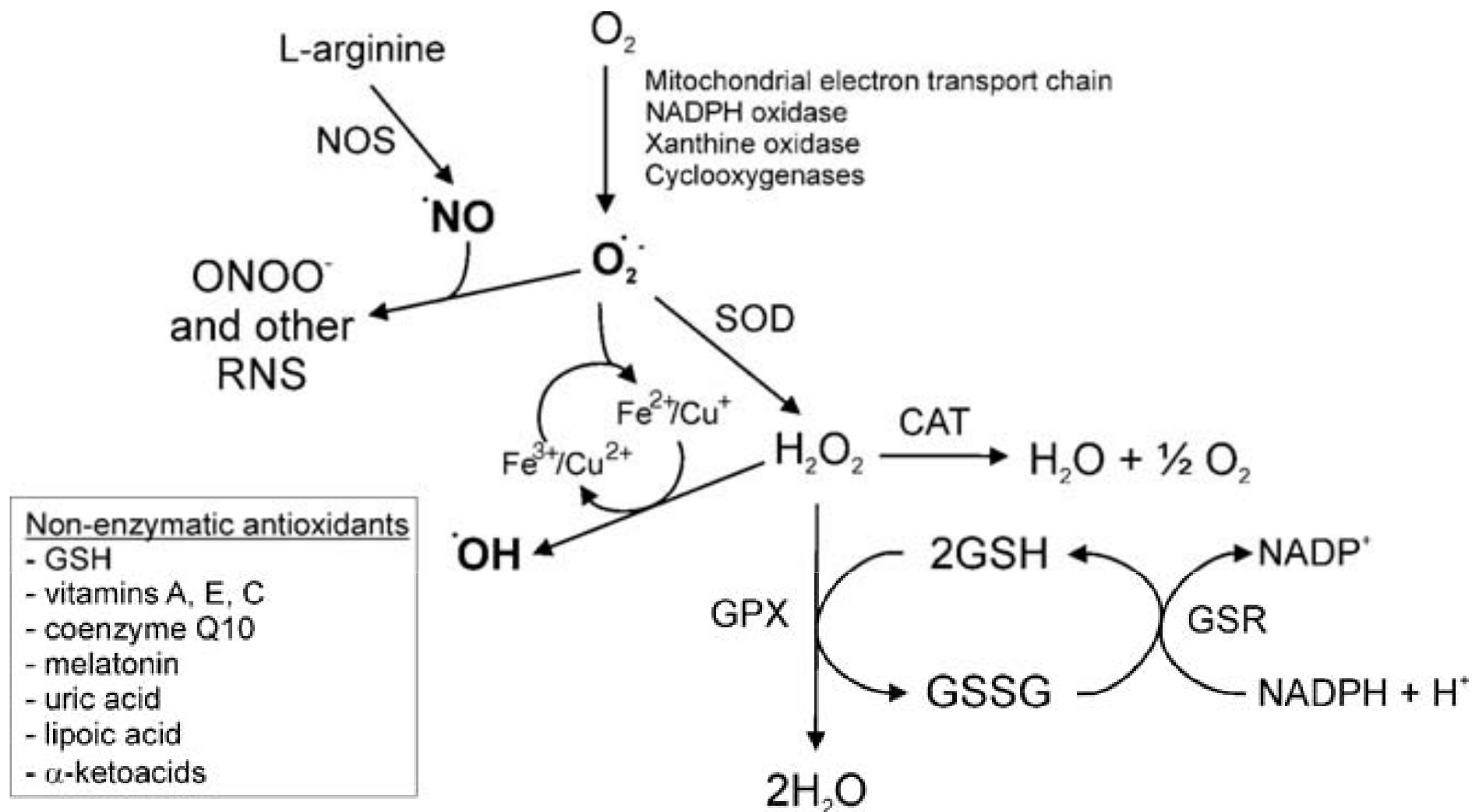
TULEMUSED: **Autistlikel Saudi lastel tuvastati võrreldes kontrollgrupiga oluliselt kõrgem lipiidide peroksüdatsioon.** Teisest küljest olid **vitamiin E ja glutatiooni tasemed autistlikel patsientidel märgatavalt madalamad**, samas kui vitamiin C väärtused polnud oluliselt madalamad. Ensümaatilistest antioksidantidest olid **nii glutatioon-peroksüdaasi (GSH-Px) kui superoksiid-dismutaasi (SOD) tasemed autistidel võrreldes kontrollgrupiga oluliselt kõrgemad**, samas kui katalaasi aktiivsus oli mõlemas grupis enam-vähem samasugune.

JÄRELDUS: **Saudi autistlikud lapsed on H₂O₂ stressi all tänu GSH ammendumisele, SOD liigsele avaldumisele koos muutumatu katalaasi-ensüümi aktiivsusega.** See võib olla abiks noorte autistlike patsientide varasel diagnoosimisel ning viitab võimalusele anda varase sekkumisena autistlikele lastele antioksidantseid lisandeid.

Hg mitokondreid
inhibeeriv toime.



Hg poolt põhjustatud
oksüdatiivse stressi
peamised toksilised
kemikaalid.



Oksüdatiivse stressi keemia: Peamine vabade radikaalide tootmise biokeemiline tee, ja ensümaatiline ja mitteensümaatiline antioksidatiivne kaitse.

Lühendid: CAT: katalaas; GPX: glutatioon peroksüdaas; GSSG/GSH: oksüdeeritud/taandatud glutatioon; GSR: glutatioon reduktaas; NADP⁺/NADPH: oksüdeeritud/taandatud nikotiinamiid adeniin dinukleotiid fosfaat; NOS: lämmastik oksiid süntaas; RNS: reaktiivne lämmastiku liik; SOD: superoksiid disamutaas.

OKSÜDATIIVNE STRESS (OS)

- OS on reaktiivsete hapniku liikide, nt OH vabade radikaalide üleproduktsioon tänu ainevahetuse alafunktsioonile. Selline üleproduktsioon kasutab esmalt taandatud glutatiooni (GSH), muutes seda oksüdeeritud glutatiooniks (GSSG)
- Tervise puhul on olulised nii koguglutatiooni hulk kui taandatud glutatiooni (GSH) versus oksüdeeritud glutatiooni (GSSG) tasemed.
- GSH/GSSG suhe kontrollib programmeeritud rakusurma (Apoptoosi).
- Hg KOKKUPUUDE ON KÕIGE VÕIMSAM OKSÜDATIIVSE STRESSI ESILEKUTSUJA.
- KOGU VERE GLUTATIOONI TASE ON KERGESTI LABORITE POOLT MÄÄRATAV

RASKMETALLID ON HÄSTI TUNTUD OKSÜDATIIVSE STRESSI ESILEKUTSUJANA

- KUI LOOMADE RAKUD VÕI KOED PUUTUVAD KOKKU ELAVHÕBEDA/PLII MÜRGISTE KOGUSTEGA, LEITAKSE ESMALT HÜDROKSÜÜLRADIKAAALIDE MOODUSTUMISE KIIRET KASVU JA TAANDATUD GLUTATIOONI (GSA) TASEME LANGUST.
- KÕIGE TÕENÄOLISEMALT PÕHJUSTAB SEDA MITOKONDRIILISE TEE TAKISTAMINE ELAVHÕBEDA/PLII POOLT, MIS VIIB **VABADE HÜDROKSÜÜLRADIKAAALIDE KATALÜÜTILISELE TOOTMISELE**, MIS OMAKORDA OKSÜDEERIB GSH-d, MOODUSTADES OKSÜDEERITUD GLUTATIOONI (GSSG).

Hg põhjustab $\text{OH}\cdot$ ja $2 \text{GSH} + \text{OH}\cdot \rightarrow \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O}$.

- **GSSG MOODUSTUMINE ON SEE, MIS ON NORMAALSETES TINGIMUSTES LOODUSLIKUKS SIGNAALIKS PROGRAMMEERITUD RAKU SUREMISELE EHK APTOOSILE.** SEEGA VÕIB Hg TOKSILISUS ANDA EKSLIKU SIGNAALI RAKU SURMA ESILEKUTSUMISEKS.
- TULEB MÄRKIDA, ET PALJUD TOKSIINID NAGU KA INFEKTSIOONID PÕHJUSTAVAD OKSÜDATIIVSET STRESSI (MADALAT GSH TASET).
- SEEGA **SAAB OKSÜDATIIVSET STRESSI VÄLTIDA VÕI VÄHENDADA VABADE HÜDROKSÜÜLRADIKAAALIDE (OH) TASEME ALANDAMISEGA.** SEDA ON VÕIMALIK SAAVUTADA ANTIOKSÜDANTIDE KASUTAMISEGA VABADE HÜDROKSÜÜLRADIKAAALIDE EEMALDAMISEKS JA/VÕI LIIGSET VABADE HÜDROKSÜÜLRADIKAAALIDE TOOTMIST PÕHJUSTAVATE INFEKTSIOONIDE VÕI TOKSIINIDE EEMALDAMISEGA.
- **PALJUD HAIGUST PÕHJUSTAVAD TEGURID EEMALDATAKSE NENDE SIDUMISEL GSH-ga.** Hg^{2+} EEMALDATAKSE GS-Hg-SG KOMPLEKSINA, NAGU KA Pb^{2+} AND Cd^{2+} . PALJUD ORGAANILISED VEES LAHUSTUMATUD TOKSIINID EEMALDATAKSE MAKSA I DETOKSIFIKATSIOONI FAASI (OKSÜDATSIOONI TEEL) P-450 SÜSTEEMI POOLT, NING SEEJÄREL teises faasis GSH sidumisega **ENSÜÜM GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE poolt.** LÕPPKOKKUVÕTTES GSH KINNITUMINE TOKSIINIDE KÜLGE (LÄBI TERMINAALSE SH- GRUPI) MÄRGISTAB TOKSIINI SELLE AKTIIVSEKS EEMALDAMISEKS RAKU SISEMUSEST PLASMASSE NING EEMALDAMISEKS PLASMAST SAPI TRANSPORDISÜSTEEMI JA VÄLJAHEITESSE. AKTIIVNE GSH-ga MÄRGITUD MOLEKULIDE EEMALDAMINE PLASMAST LÄBI SAPI TRANSPORTSÜSTEEMI ON PÕHJUSEKS, MIKS ESINEB TOHUTU ERINEVUS PLASMA JA RAKUSISESE GLUTATIOONITASEME VAHEL, ROHKEM KUI 1000 KUNI 10000 KORDNE ERINEVUS KONTSENTRATSIOONIS.
- VIIRUSE KATTEMEMBRAANI PROTEIINID MÄRGISTATAKSE GSH-ga LÄBI DISULFIIDSETE SIDEMETE, MÄRGISTADES NEED IMMUUNVASTUSEKS JA EEMALDAMISEKS LÄBI SAPI TRANSPORDISÜSTEEMI. ON ARVATUD, ET GSH SISENEMINE VIIRUSE MEMBRAANI PROTEIINI VÄLDIB KA RAKU PÖKKUMIST (**CELL DOCKING**) JA VIIRUSLIKU NUKLEIINHAPPE RAKKU SISENEMIST.



GSH ON VIIRUSTE PALJUNEMISE KÕIGE EFEKTIIVSEMAKS
TEADAOLEVAKS TAKISTAJAKS KULTUURIS.



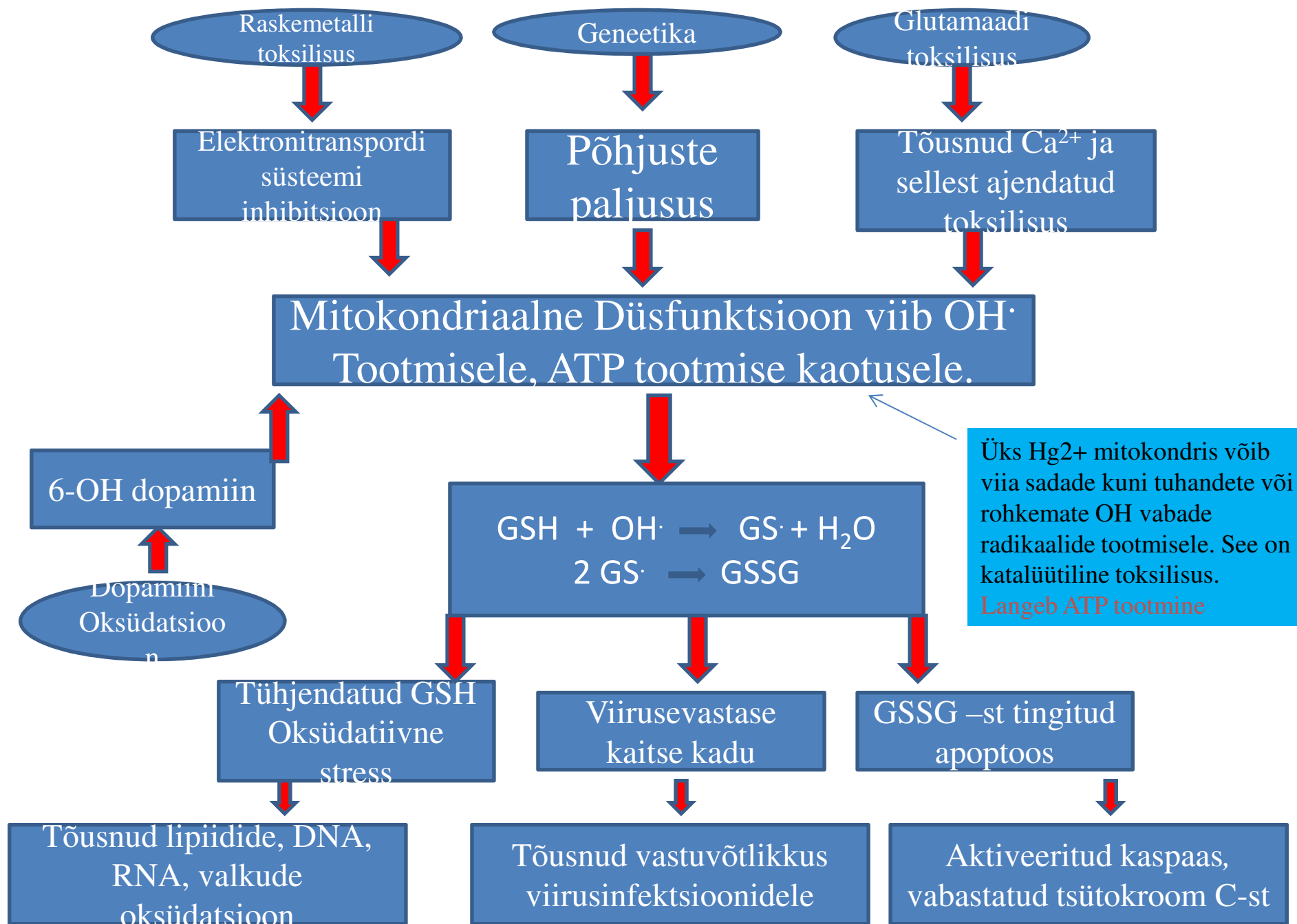
Normaalsed reaktsioonid: 1. $\frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ (hapniku tarbimine)
2. $\text{ADP} \rightarrow \text{ATP}$ (energia tootmine)

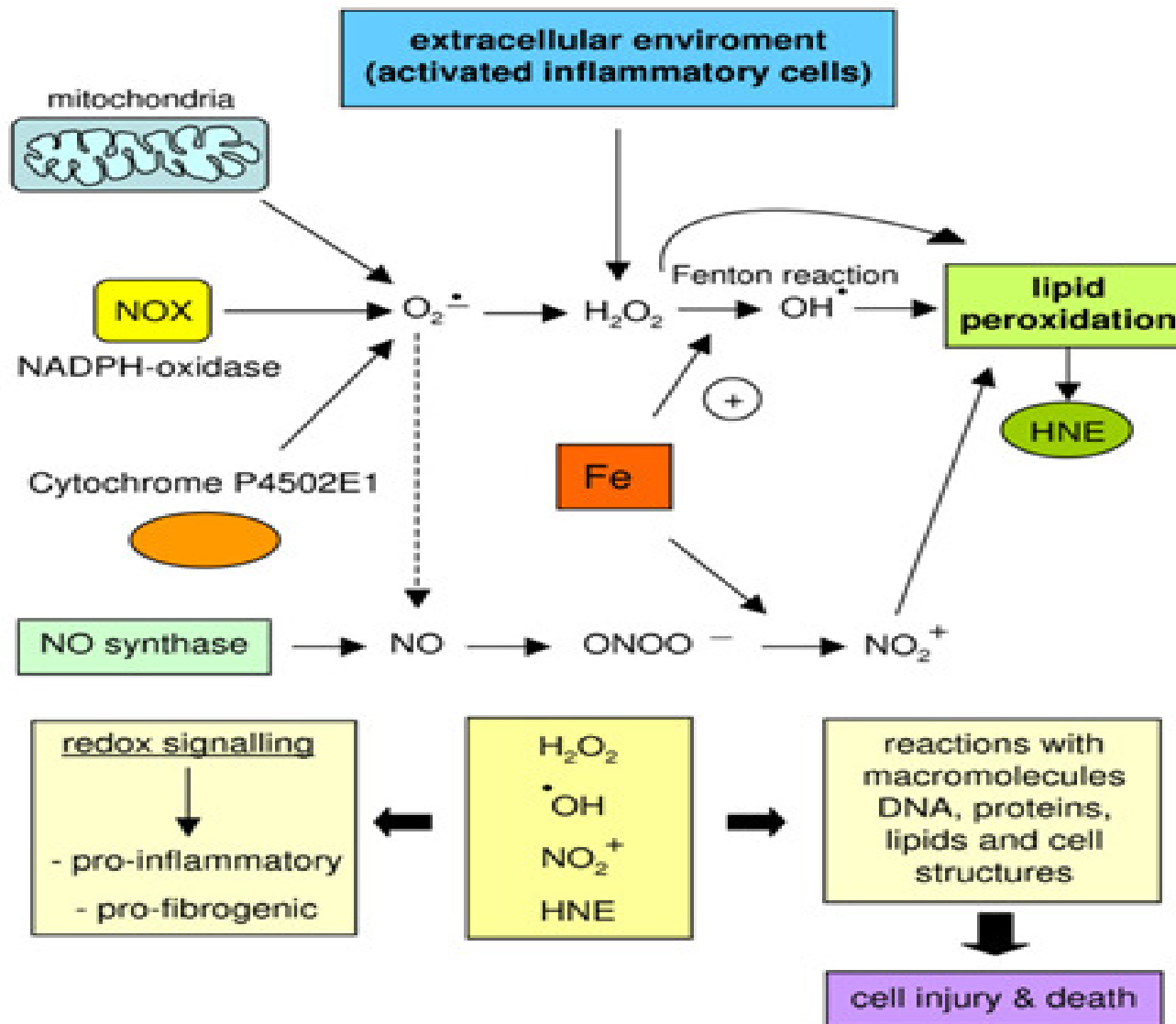
mitokondrid



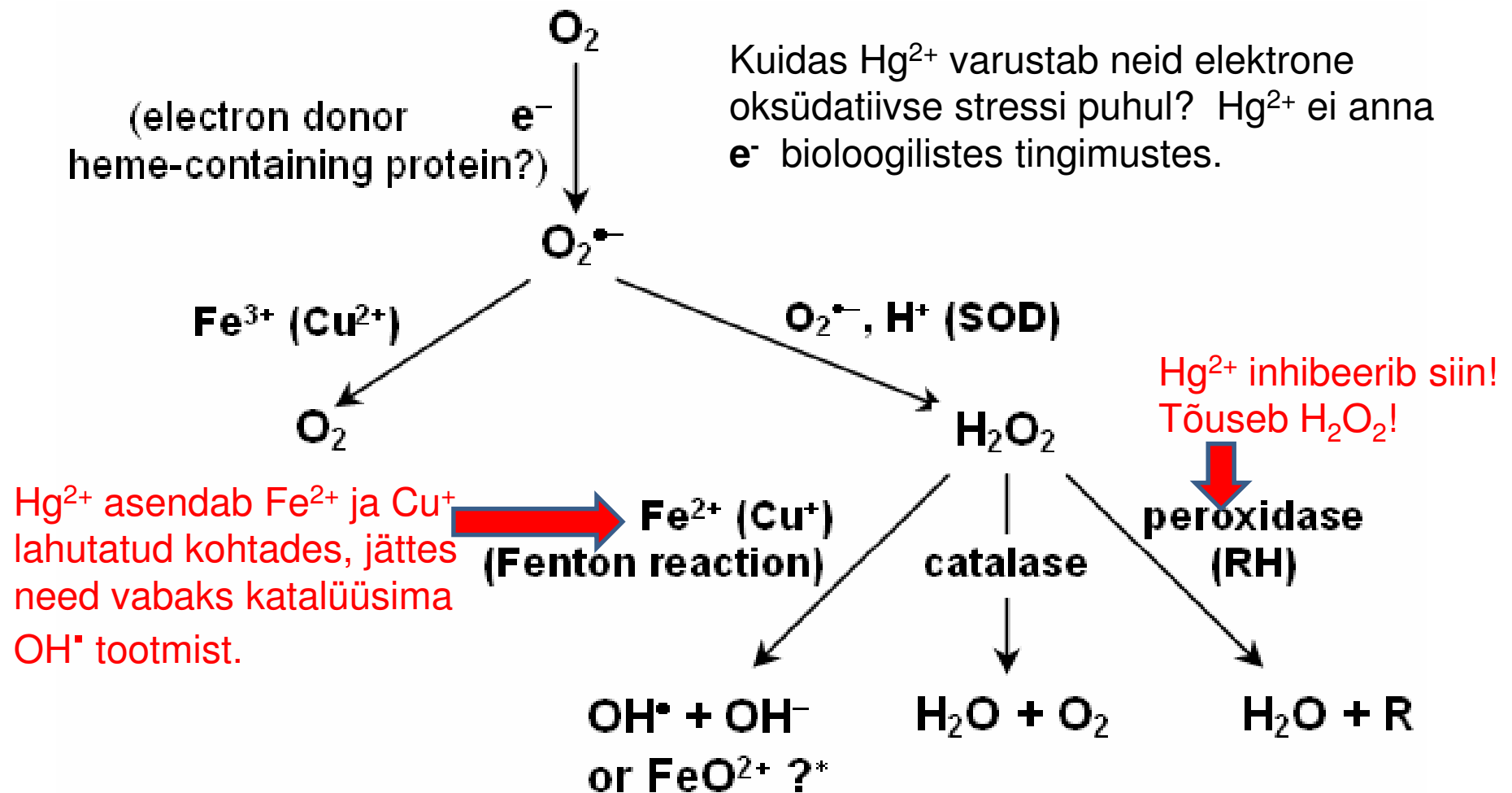
← tuum

Oksüdatiivse stressi puhul, 1. Elektronid elektronide transpordi süsteemis suunatakse O_2 st O_2^- (super oxide anion) tootma, mis muutub teisteks reaktiivseteks hapniku liikideks (nt vabad hüdroksüülradikaalid, $\text{OH}\cdot$) mis on erakordselt toksilised. 2. ATP tootmine väheneb, tekib energia tootmise kadu



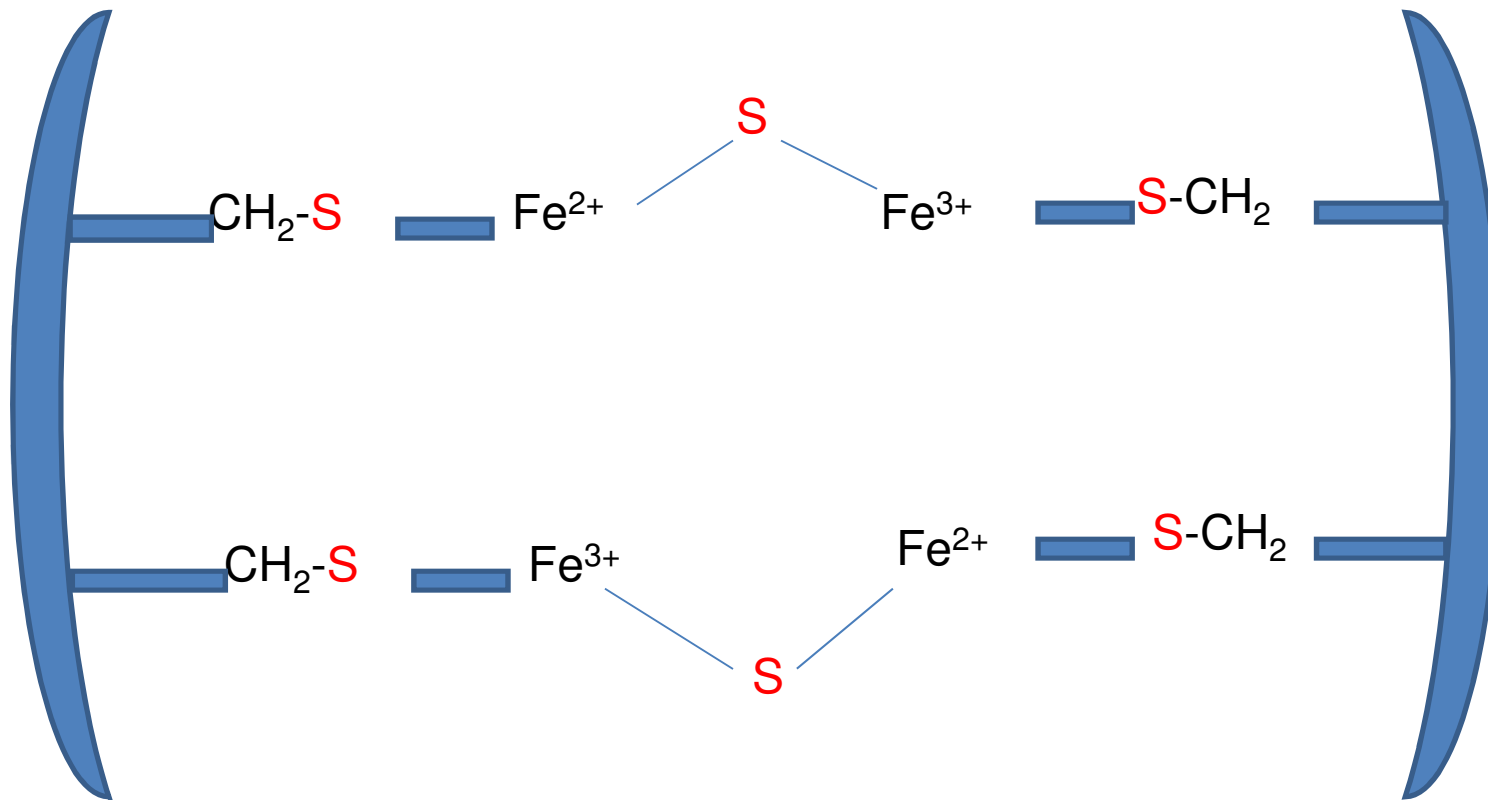


KUST pärineb $Fe^{2+/3+}$?



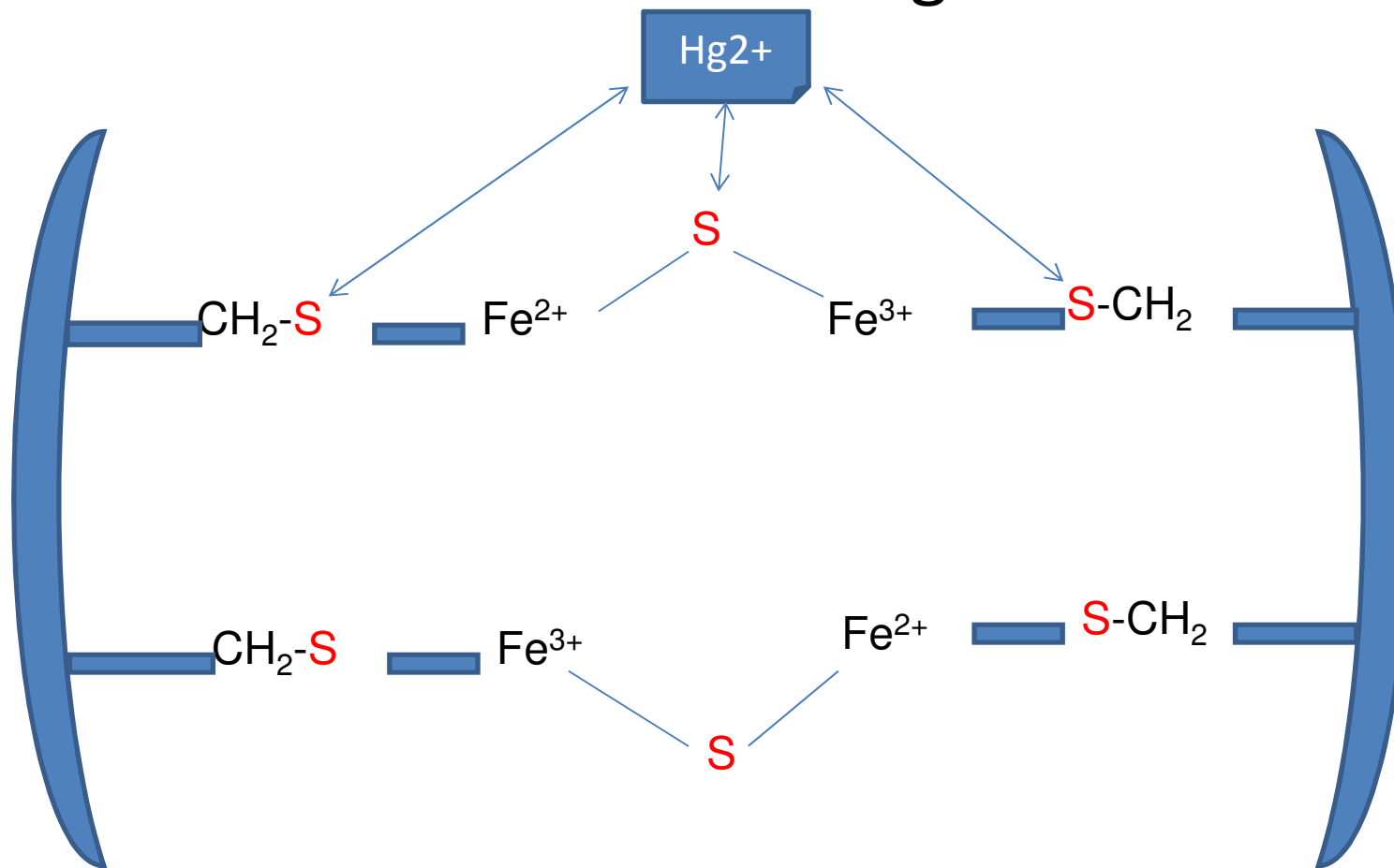
Skemaatiline sündmuste jada Fenton-reaktsioonis. Algselt, elektroni doonorid võivad muuta hapniku superoksiidi aniooniks ($\text{O}_2^{\bullet -}$), mis kiiresti muudetakse vesinik peroksiidiks. Vesinik peroksiid moodustab edasi hüdroksüül radikaale ($\text{OH}^\bullet$) või ferrüül ioone (FeO^{2+}) reaalses Fenton'i reaktsioonis ferrous või cuprous ionide olemasolul (mis samaaegselt oksüdeeritakse ferric või cupric ionideks). SOD – superoxide dismutase; RH/R – taandav agent oksüdeeritud ja taandatud/redutseeritud vormis.

Kujutis kahe-Fe keskmest mitokondrite elektroni transpordisüsteemis



Fe^{2+} on võimeline andma ära e^- muutudes Fe^{3+} ks. Hg^{2+} ei ole seda võimet, mistõttu ei ole Hg^{3+} , ja seega e^- transport katkeb, kui Hg^{2+} asendab Fe^{2+} .

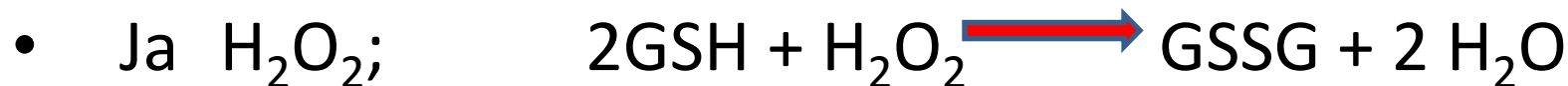
Kujutis kahe-Fe keskmest mitokondrite elektroni transpordisüsteemis koos võimaliku Hg^{2+} Interaktsiooniga.



Fe^{2+} on võimeline andma ära e^- muutudes Fe^{3+} ks. Hg^{2+} ei ole seda võimet, mistõttu ei ole Hg^{3+} , ja seega e^- transport katkeb, kui Hg^{2+} asendab Fe^{2+} .

Üldine glutatiooni keemia (GSH)

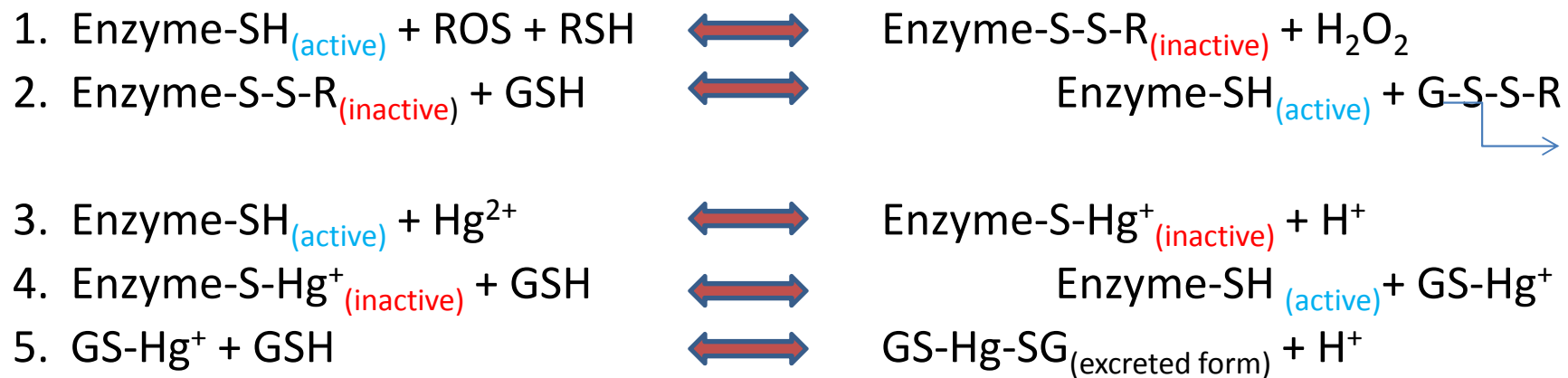
- GSH on eesliinil olev taandav aine, mis kaitseb kõiki meie ensüüme vabade hüdroksüülradikaalide poolt põhjustatud oksüdatsiooni eest



1. GSH töötab “loodusliku kelaatorina” paljude raskmetallide jaoks, k.a. Hg, Pb, Cd, jt.
2. GSH lisatakse paljudele vesilahustuvatele toksikantidele glutatioon-S-transferaas ensüümi abil (GST), muutes neid vesilahustuvateks ja eritavateks kui **GS-toksiini** kompleksid. **GSH-d kasutatakse koos GST-ga orgaaniliste toksiinide eemaldamiseks kehast.**
3. GSH reageerib teatud pärmidega, seente toksiinidega (nt gliatoxin), vähendades nende aktiivsust. **See on toksiini inhibiitor.**
4. **GSH hoiab ära viirusinfektsioone**, sidudes viirust katvat pinda, hoides sellega ära viiruse penetratsiooni. Gripi- ja HIV viirus on kaks viirust, mis on tundlikud GSH inhibitsioonile.
5. GSH muutumine GSSG-ks **kontrollib apoptoosi.**

Glutatiooni keemia ja struktuur

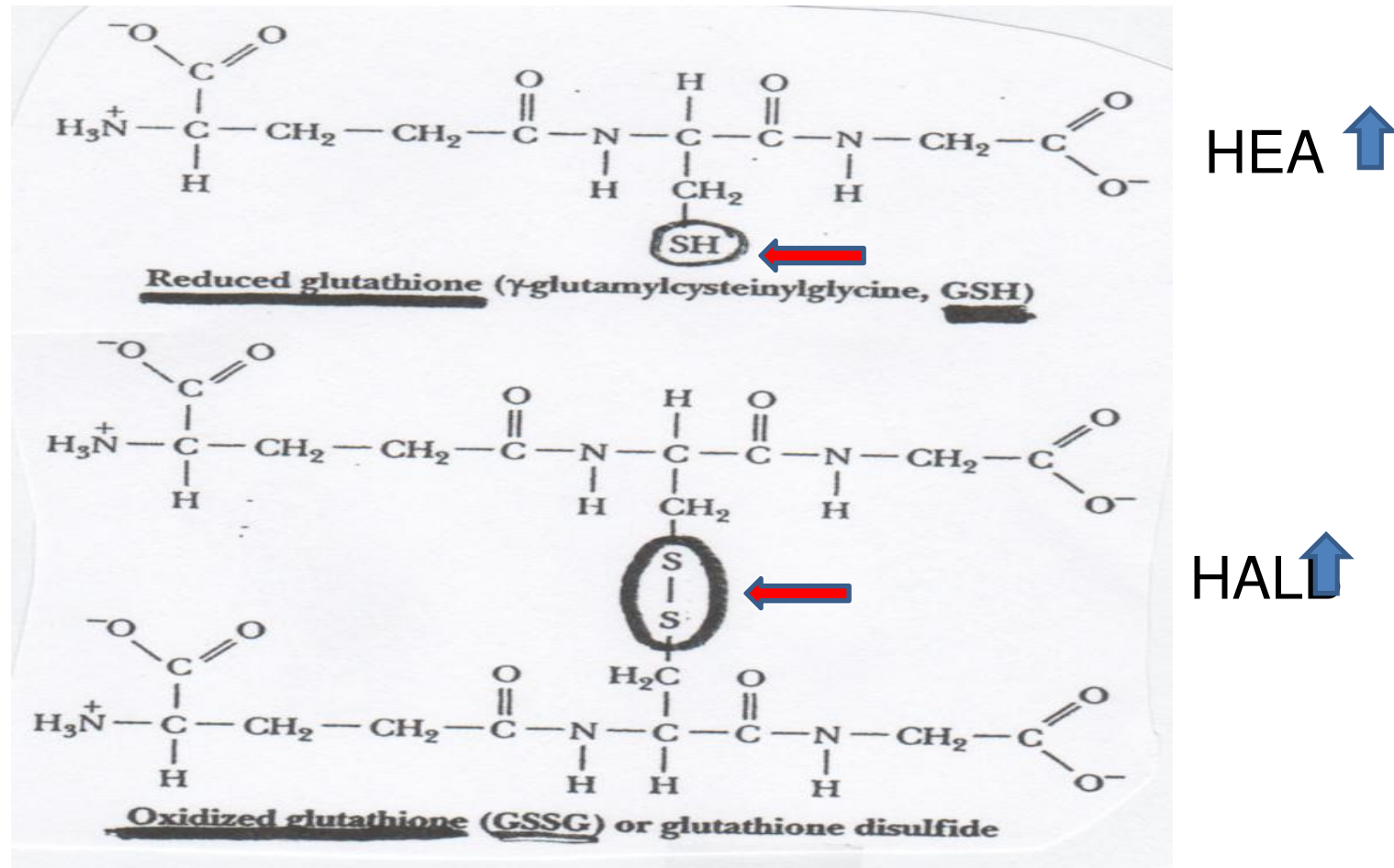
Glutatiooni (GSH) leidub igas koes, see on kõige külluslikum sulfhüdrüüli (-SH) rühma sisaldav ühend rakus. Ta kaitseb paljusid ensüüme reaktiivsete hapniku radikaalide/aatomite (ROS) ja raskmetallide eest.



GSH kaitseb keha oksüdatsiooni ja raskmetallikahjustuse eest! GS-Hg-SG on võib-olla peamine elavhõbeda vorm, mis eritatakse kehast looduslikul moel. See lahkeb kehast maksa sapitranspordisüsteemi kaudu väljaheitesse, mitte läbi neerude. Madal GSH tase(oksüdatiivne stress) põhjustab ensüümide inhibeerumise suurenemist ROS poolt ja langetab võimet toksilisi metalle ja orgaanilist tüüpi metalle kehast eemaldada.

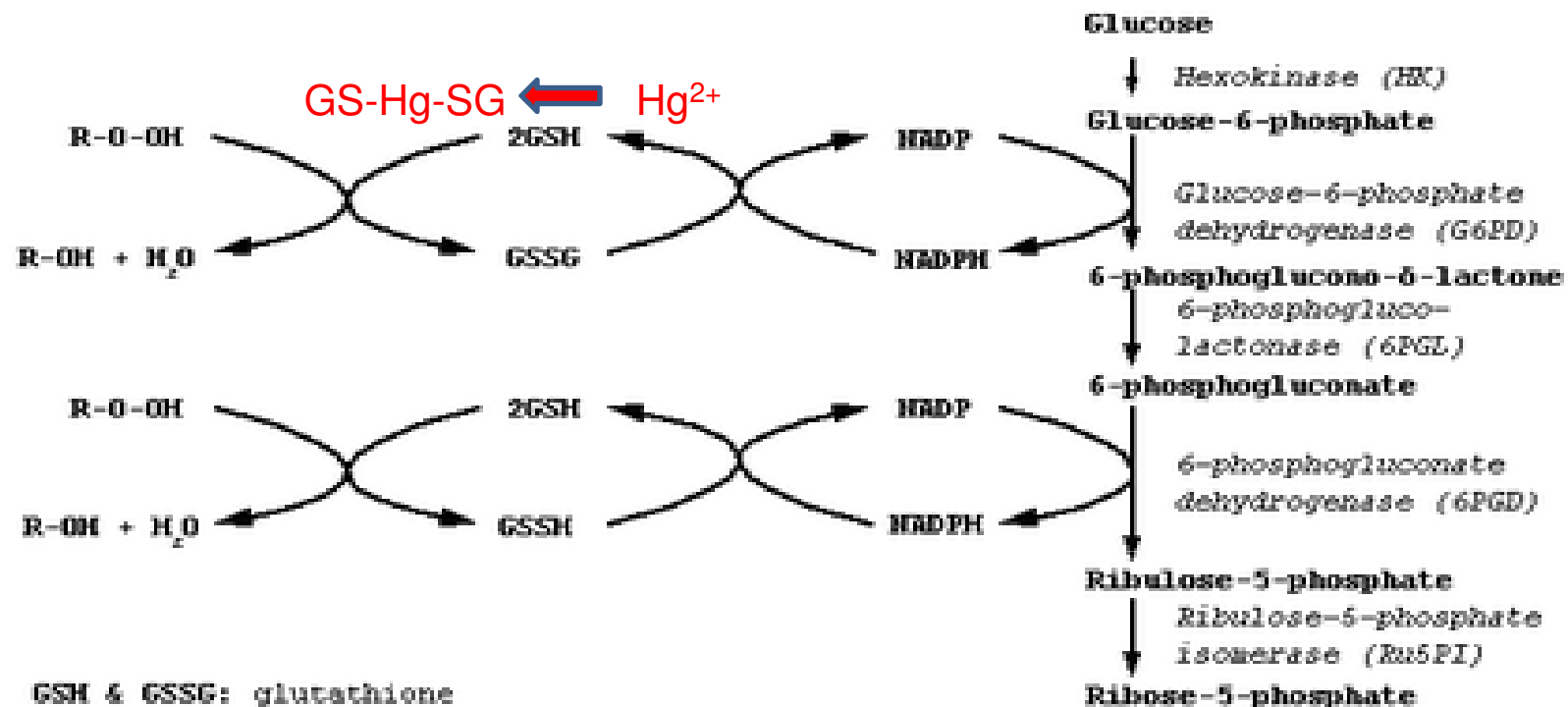
SA EI SAA TÕSTA GLUTATIOONI TASET SEDA SISSE SÜÜES.

Glutatiooni struktuur ja üldine keemia



Vaata GSH laengute numbreid. See teeb võimaluks selle, et ta ei sisene hüdrofoobsetesse kohtadesse kudedes, kus enamus toksikantide poolt tekitatud kahjustusi aset leiab.

The Pentose Phosphate Pathway and Glutathione production



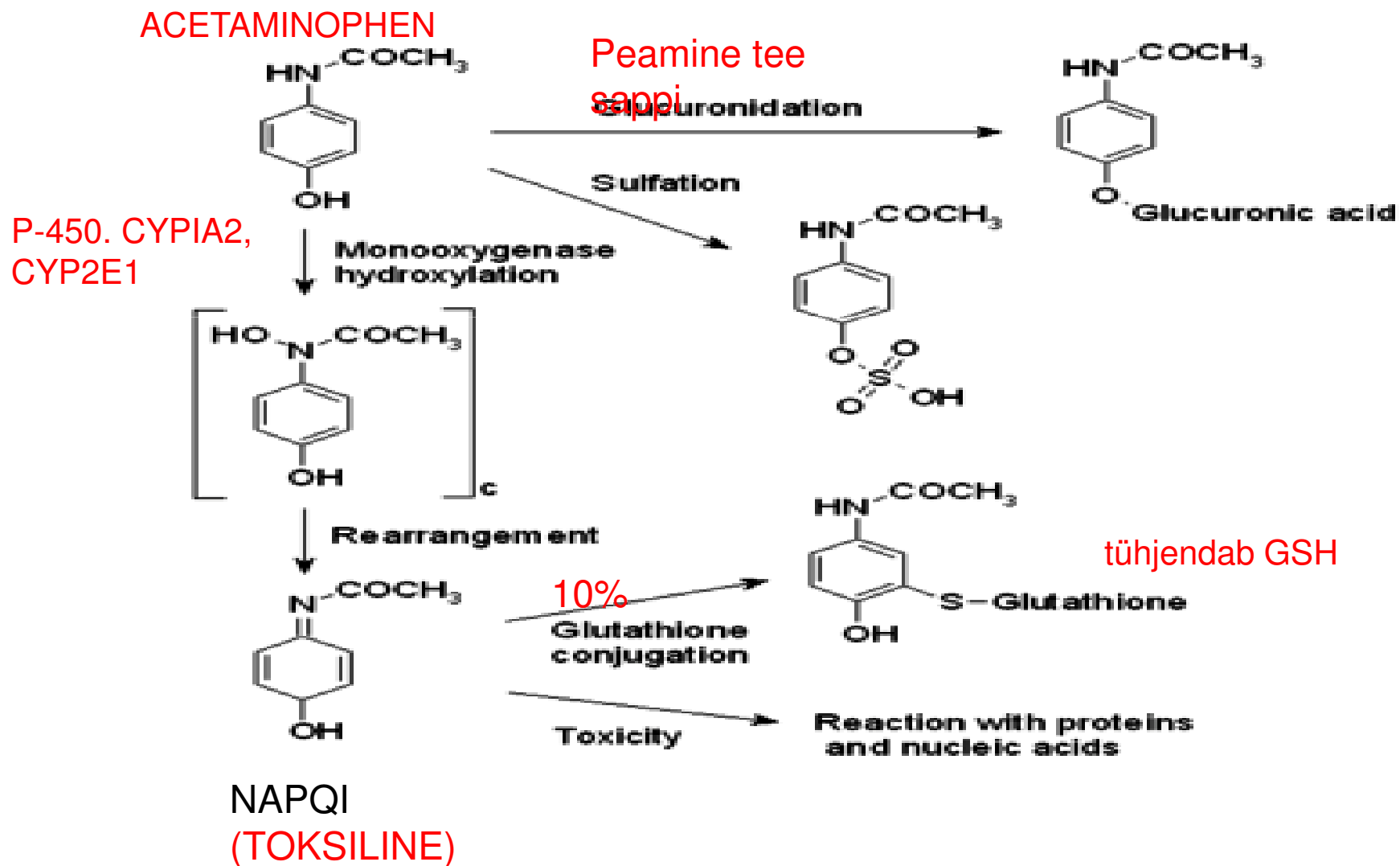
Adapted from Mehta A et al. Bailliere's Best Pract Res Clin Hematol 2000;13:21-38.

G6PD / NADPH tee on ainuke taandatud glutatiooni allikas punalibledes ([erütrotsüütides](#)). Punaliblede hapniku kandja roll paneb nad suure riski alla saada kahjustatud vabade oksüdeerivate radikaalide poolt ilma kaitsva G6PD/NADPH/glutatiooni toimeta. See on tee, mida mööda terve ja hästi toidetud indiviid saab lahti Hg²⁺-st selle madala tasemega kokkupuutel NB! GSH kasutatakse nii Hg²⁺ kui reaktiivse hapniku aatomite eemaldamise jaoks (R-O-OH, OH[•], H₂O₂, jne)

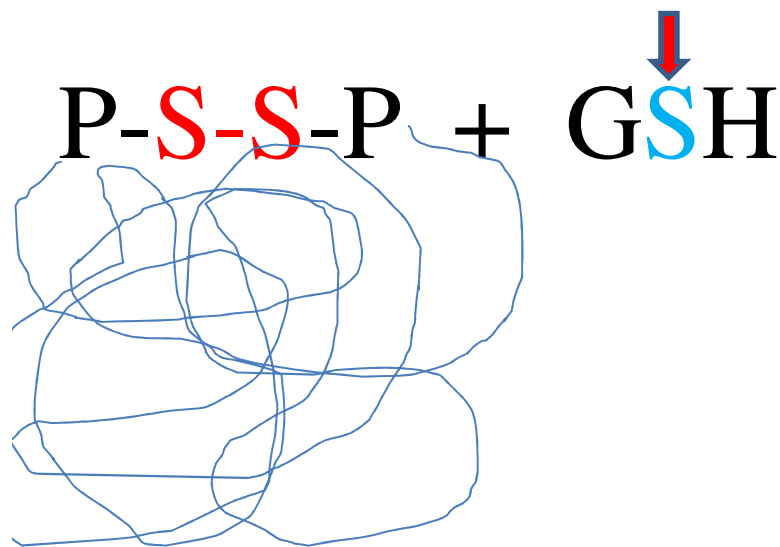
GSH roll toksiliste elementide eemaldamisel: orgaaniliste ja viiruslike

- see on peamine põhjus, miks on oluline ravida oksüdatiivset stressi ja eemaldada Hg: nad on väga tihedalt seotud.
- Peamine lähenemine on siduda Hg^{2+} ja $\text{OH}^\bullet$ radikaalid samaaegselt.
- Meil on ühend NBMI, mis suudab seda teha nagu järgmistelt slaididelt on näha.

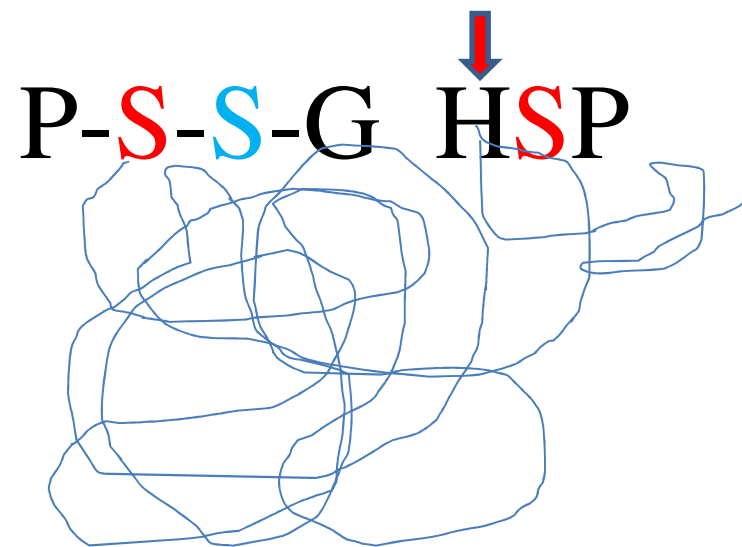
ACETAMINOPHEN (TYLENOL) ja N-ACETYL-p-BENZOQUINONEIMMINE



GSH siseneb viirust katvasse proteiini, mürkistades selle ära, nii et teda saaks verest välja viia.



**VIIRUSE
KATTEVALK KOOS
DISULFIID-
SIDEMETEGA**



**VIIRUSE KATTEVALK KOOS
GLUTATIOONIGA, MIS ON SINNA
SISESTATUD DISULFIIDI
VAHETUSE REAKTSIOONIS - SG
ON MÄRGISTUS selle KEHAST
EEMALDAMISEKS.**

GSH on kõige efektiivsem teadaolev viiruse replikatsiooni/paljunemise inhibiitor rakukultuuris ja ta teeb seda ilma igasuguse toksilisuseta..

GRIPIVIIRUSE INHIBITSIOON GLUTATIOONI ABIL

JIYANG CAI,* YAN CHEN,* SHAGUNA SETH,† SATORU FURUKAWA,‡ RICHARD W. COMPANS,† and DEAN P. JONES*

*Department of Biochemistry, †Department of Microbiology and Immunology, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA; and ‡Nutri-Quest, Inc., Chesterfield, MO, USA (Received 27 August 2002; Revised 23 December 2002; Accepted 9 January 2003)

Kokkuvõte—RNA viirus toob kaasa oksüdatiivse stressi peremeesrakus.

Uurimistulemused viitavad sellele, et rakuline redox staatus mängib olulist rolli viiruse paljunemise ja infetiivsuse regulatsioonis. Selles uuringus viidi läbi katsed määramaks seda, kas tiolne antioksidant glutatioon (GSH) blokeerib gripi infektsiooni Madin-Darby koera neeru rakukultuuris või inimese hingamisteede epiteelirakus. Kaitset aktiivsete viiruse osakeste vastu jälgiti infektsioonide madala (0.05–0.1) kordsuse puhul (multiplicity of infection - MOI). **GSH inhibeeris viiruse matriksi valgu ekspressiooni ja viraalselt indutseeritud caspase aktivatsiooni ja Fas'i üleregulatsiooni/upregulation.** BALB/c hiirele GSH joogivette lisamine langetas viiruse tiitrit nii kopsu kui trahhea homogeneaadis 4 d pärast ninakaudset nakatamist hiirele kohandatud influenza tüve A/X-31 korral.

Andmed **viitavad sellele, et tiolne antioksidant GSH on gripivastase aktiivsusega in vitro ja in vivo. Oksüdatiivne stress või teised tingimused, mis tühjendavad GSH-st suu, nina ja ülemiste hingamisteede limaskesta, võivad suurendada vastuvõtlikkust influenza infektsioonile.** © 2003 Elsevier Science Inc.

Kõige tõenäolisemalt **isegi** Swine või Avian influenza tüübid on vastuvõtlikud GSH-le.

Glutatiooni puudulikkus on seotud HIV elulemusega.

Herzenberg, LA, De Rosa, SC, Dubs, JG, Roederer, M, Anderson, MT, Ela, SW, Deresinski, SC, Herzenberg, LA.

Department of Genetics, Stanford University Medical School, CA ,USA.

Glutatioon (GSH), tsüsteiini sisaldav tripeptiid on asendamatu peaaegu iga raku elus püsimise ja funktsioneerimise jaoks. In vitro uuringud näitavad, et madal GSH tase nii soodustab HIV väljendumist kui T- rakkude häiritud funktsiooni. On olemas seos GSH-st tühjenemise ja HIV haiguse progresseerumise vahel.

Kliinilised uuringud demonstreerivad otseselt, et madalad GSH tasemed ennustavad madalat elulemust isikutel, kes muude näitajate poolest ei erinenud. Me näitasime, et GSH puudulikkus CD4 T rakkudes oli seoses märkimisväärselt väiksema elulemusega 2-3 aastat pärast baasandmete kogumist (Kaplan-Meier ja logistilised regressioonanalüüsid, $P < 0.0001$ mõlema analüüsi jaoks). Need leiud, toetatuna järgmiste tulemustega, kus suukaudne GSH eellase N-acetylcysteine manustamine taastab nendel isikutel GSH taseme, viitavad sellele, et N-acetylcysteine parandab elulemust, taastab GSH defitsiidi kui peamise HIV haiguse elulemuse määra.

See tõendab tugevalt, et sellised ravimid, mis tühjendavad GSH-d on ebavajalikud (acetaminophenS alcohol nt) ja nende kasutamist tuleb HIV-infektsiooni puhul kindlasti vältida.

Source: *Proc Natl Acad Sci USA*, **1997**, 94 (5), 1967-72.

URL Accessed: 12/5/2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050888?dopt=Abstract>.

Langenud glutatioonisisalduse molekulaarne mehhanism HIV 1 Tat-transgenic hiire puhul.

Jinah Choi, Rui-Ming Liu, Ramendra K. Kundu, Frank Sangiorgi,
Weicheng Wu, Robert Maxson, and Henry Jay Forman.

Human immunodeficiency virus (HIV) tühjendab progressiivselt GSH sisaldust inimesel. Järjest rohkem uuringuid viitavad madala GSH taseme rollile HIV'i patogeneesis, vaidlused käivad selle tühjenemise mehhanismi üle selleks, et leida kohaseid terapeutilisi strateegiaid selle antioksidantse võimekuse puuduse kompenseerimiseks.

Tat, HIV poolt kodeeritud transaktivaator, on piisav põhjustama GSH *in vitro* ja see omab mõju ka AIDSiga seotud Kaposi's sarkoomi ja B rakulise lümfoomi puhul. Selles uuringus me näitasime GSH biosünteesi vähenemist Tat'iga kasutades HIV-1 Tat transgenic (Tat+) hiiri. Märkimisväärne kõrvalekalle kogu rakusiseses GSH hulgas Tat+ hiire maksas ja erütrotsüütides oli seotud langenud γ -glutamylcysteine synthetase mRNA regulatoorse subühiku ja valgulise koostisega. See seostus γ -glutamylcysteine synthetase tõusnud tundlikkusega GSH inhibitsioonile. Hilisemad uuringud viitasid märkimisväärsele GSH synthetase aktiivsuse langusele maksas Tat+ hiirel, mis oli lineaarselt seotud GSH sisaldusega.

Tat näib langetavat **GSH *in vivo*, vähemalt osaliselt, läbi GSH biosünteesiliste ensüümide moduleerimise.**

Source: *J Biol Chem*, **2000**, 275 (5), 3693-3698.

URL Accessed: 12/5/2008, <http://www.jbc.org/cgi/content/abstract/275/5/3693>.

See uuring näitab, et oksüdatiivne stress, st madal GSH tase laseb HIV efektiivselt paljuneda ja madal GSH tase võib olla HIV infektsiooni riskifaktoriks.

Glutatioon inhibeerib HIV paljunemist, toimides viiruse elutsükli hilisematele staadiumitele.

Palamara, AT, Perno, CF, Aquaro, S, Buè, MC, Dini, L, Garaci, E.

Department of Experimental Medicine and Biochemical Sciences, University of Rome, Italy.

Me uurisime glutatiooni toimet inimese HIV viiruse paljunemisele krooniliselt infitseeritud makrofaagides, tuntud viiruse reservuaaris kehas.

Me leidsime, et eksogeenne GSH langetab tugevalt p24gag proteiini tootmist ja ka viiruse efektiivsust. See on seotud märkimisväärse langusega nii viiruse osakeste kasvamisega kui vabanemisega krooniliselt infitseeritud rakkudest (kas makrofaagidest või lümfotsüütidest), koos selektiivse langusega gp120 väljendumises, **peamine katteglükoproteiin, rikas ahelasiste disulfiidsidemete poolest ja selle tõttu potentsiaalselt tundlik taandava agendi, sellise nagu GSH, toime suhtes.**

Üleüldised andmed viitavad sellele, et GSH võib mõjutada viiruse replikatsiooni hilisemaid staadiumeid. Võidakse olla ühel meelel andmete osas, mis on saadud rakkudest, mis on eksponeeritud 1-tüüpi herpesviirusele (a DNA virus) või Sendai-le (an RNA virus), mis näitavad viiruse paljunemise mahasurumist GSH poolt seoses selektiivse katteglükoproteiini inhibeerimisega.

Need andmed viitavad GSH potentsiaalsele rollile kombinatsioonis teiste antiviraalsete preparaatidega viirusest põhjustatud haiguste puhul.

Source: *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1996,12 (16), 1537-41.

URL Accessed: 03/14/2009, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911579>.

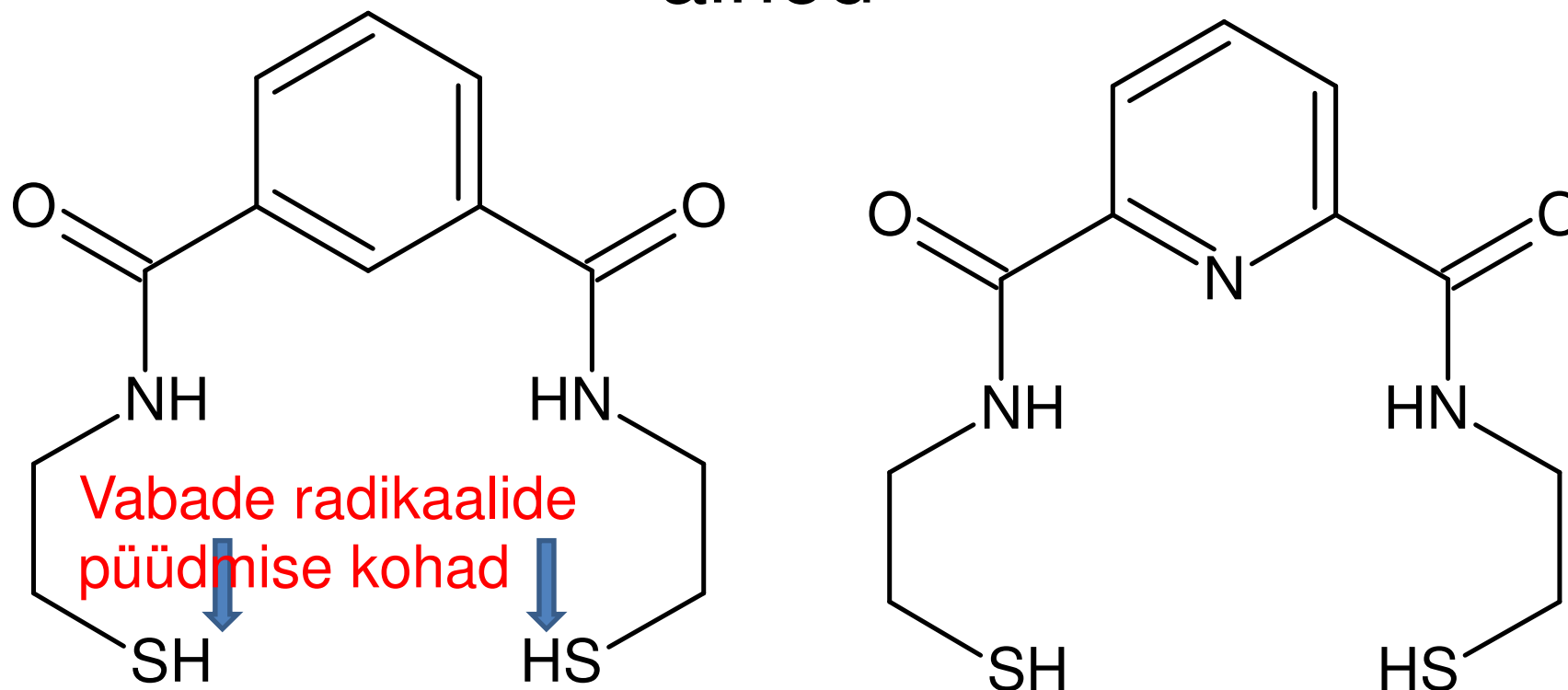
ANTIOKSÜDANTIDE/KELATSIOONI KOMBINEERIMISE IDEE: AIDATA SÄILITADA ÜLDISE JA TAANDATUD GLUTATIOONI TERVISLIKKU TASET

- ON SUUREKS PROBLEMIKS, ET TOKSIINID JA JUHUTI ESINEVAD VÕI KROONILISED HAIGUSED VÕI INFEKTSIOONID VÕIVAD VÄHENDADA ÜLDISE VÕI TAANDATUD GLUTATIOONI HULKA NIISUGUSEKS AJAPERIOODIKS, MIS MUUDAB PARANEMISE RASKEKS PALJUDE TOKSIINIDE KUHHUMISE TÕTTU, MILLE EFEKTIIVSEKS EEMALDAMISEKS OLEKS TARVIS PIDEVAT KÕRGEMAT GSH TASET.
- KUI OLULINE PROTSENT MITOKONDREID ON DÜSFUNKTSIONAALSED VÕI KAHJUSTATUD, VÕIVAD NEED PIDEVALT KATALÜÜTILISELT TOOTA VABU HÜDROKSÜÜLI RADIKAALE MÄÄRAL, MIS TAKISTAB NORMAALSE GLUTATIOONITASEME TAASTUMIST. RASKMETALLID VÕIVAD ESILE KUTSUDA MITOKONDRITE DÜSFUNKTSIOONI.
- NIISUGUSTE TINGIMUSTE ESINEMISEL ON KEHAS MITTEADEKVAATNE GSH TASE JA OLLAKSE VASTUVÕTLIKUD PALJUDELE MUUDELE HAIGUSTELE JA INFEKTSIOONIDELE.
- SELLEKS, ET AIDATA KEHAL SÄILITADA TERVISLIKKU GLUTATIOONITASET, ON VAJALIKUD NII MEDITSIINILISED/STOMATOLOOGILISED KUI TOITUMUSLIKUD LÄHENEMISED, ET TAASTUKS JA SÄILIKS INDIVIIDIDE NORMAALNE SEISUND.
- ÜHEND, MIS SUUDAKS
 1. MOODUSTADA ELAVHÕBEDAGA KELAADI JA MUUTA SELLE MITTETOKSILISEKS,
 2. EEMALDADA REAKTIIVSED HAPNIKULIIGID NING MUUTA NEED MITTETOKSILISTEKS, OLEKS TOHUTU MEDITSIINILISE VÄÄRTUSEGA.MEIE OLEME NIISUGUSE ÜHENDI VÄLJA TÖÖTANUD, ANDES SELLELE NIMEK NBMI.

Antioksidandi/kelaatori lahutamise idee?

- Enamus saadaolevatest antioksidantidest on veeslahustuvad, kuna need kannavad ioonilisi laenguid ning eemaldatakse kehast kiiresti neerude poolt. Oma kiire ekskretsiooni, oksüdatiivse tundlikkuse ja tõsiasja tõttu, et oma polaarse keemia tõttu välistatakse nende sisenemine hüdrofoobsetesse piirkondadesse, ei ole need efektiivsed hüdroksüülradikaalide eemaldamiseks, mis paiknevad rakkude sisemuses või mitokondrites.
- Toksiinide poolt tekitatud reaktiivsed hapnikuliigid (ROS-id (*reactive oxygen species*) nagu näiteks OH) paiknevad kehas rakusiseselt ehk hüdrofoobsetes kohtades.
- Vaja on uusi antioksidante, mis siseneksid hüdrofoobsetesse, rakusisestesse piirkondadesse ja asetaksid need antioksidandid lähemale mitokondrite poolt toodetud vabadele radikaalidele ning suurendaksid nende kehas viibimise aega, mis soodustab oluliselt uute toodetud vabade radikaalide eemaldamist nende poolt.
- Seega peavad uued antioksidandid olema efektiivsed ORAC-testi seisukohast (oxygen radical absorbance capacity test – hapniku radikaalide absorbeerimise võimekuse test) ja ka hüdrofoobsed. Nende puhul on vajalikud farmakokineetilised omadused, mis võimaldaksid neil sisseneda CNS-i (tsentraalne närvisüsteem) ja luuüdisse ning nad peavad olema efektiivselt väljutatavad.

Uued hüdrofoobsed antioksidantsed ained



Võimsad hüdroksüülradikaalide püüdjad lipofiilses piirkonnas.

N1N3-bis(2-mercaptoethyl)isophthalamide (**NBMI**), mis koosneb kahest mittetoksilisest ühendist: bensoaadist, mida leidub jõhvikates ja tsüsteamiinist, mida leidub kõikides imetajate rakkudes ja koensüüm-A terminaalses osas.

Lipiidlahustuva antioksidandi/kelaatori NBMI toksilisuse uuringud

• Grupp	A	B	C	D
• Test 1	0	100	200	300
• Test 2	0	200	300	400
• Test 3	0	300	400	500
• Kokku	0	600	900	1,200
• Test 4	0	-	1,500	1,500

- Protseduur: Rottidele süstiti naha alla mao piirkonnas ühendit μ mooli/kg kehakaalu kohta. Kolm päeva oli vahe iga ravikuuri vahel.
- Tulemus: Mingit toksilisust või kaalu kadu ei täheldatud.

Lisa: kolmanda osapoole turvalisuse uuringud NBMI osas.

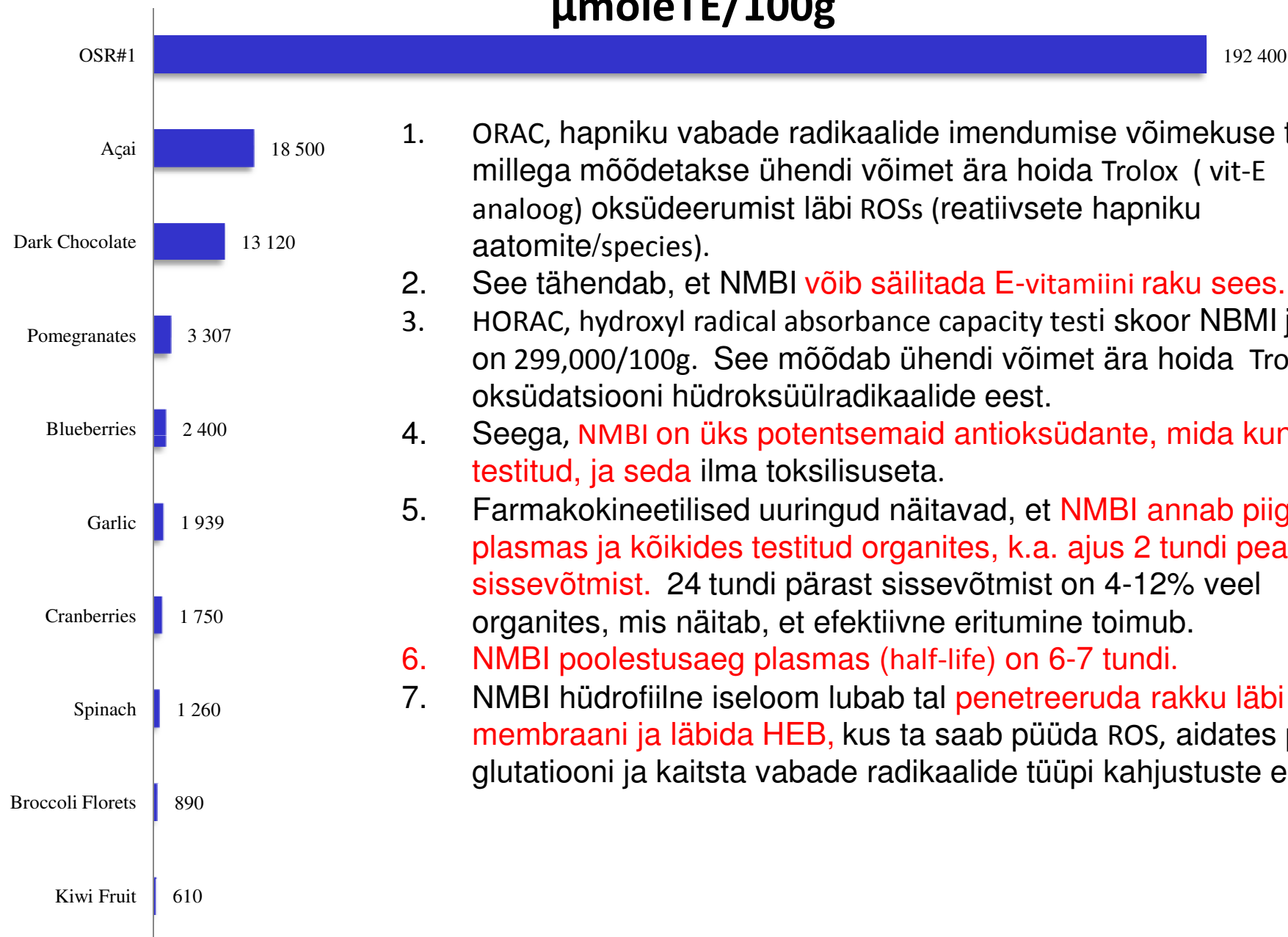
- 28 päevane uuring 1,000mg/g kehakaalu kohta leiti olevat mittetoksiline kõikide roti organite suhtes.
- UP/DOWN test leidis, et 5g/kg kehakaalu kohta ei olnud testitud loomadele toksiline.
- Uuring, kus manustati rottidele 0.6 surmavat HgCl_2 doosi, näitas, et 30 min pärast süsti olid 10-kordse NBMI saanud täielikult kaitstud Hg toksilise toime eest.
- Meie isiklikud uuringud näitasid, et NBMI andmine kokkupuutest 30 min jooksul 1, 4 ja 6 korda letaalse HgCl manustamisel hoidis surma ära.
- Kokkupuude 1, 4 ja 6 kordse letaalse HgCl_2 doosiga hoidis surma ära.

NBMI FARMAKOKINEETIKA

- Poolestusaeg plasmas on 6-7 tundi.
- Vedeldamine tähendab, et NBMI siseneb kõikidesse organitesse.
- 15 - 18% suu kaudu võetud NBMI-st imendub.
- NBMI taseme piik plasmas ja kõikides testitud organites on umbes 2 h pärast tarbimist.
- NBMI siseneb ajju ja luuüdisse.
- NBMI kogus väheneb 24 h pärast manustamist teise tunni maksimumtasemega võrreldes umbes 10%-ni.

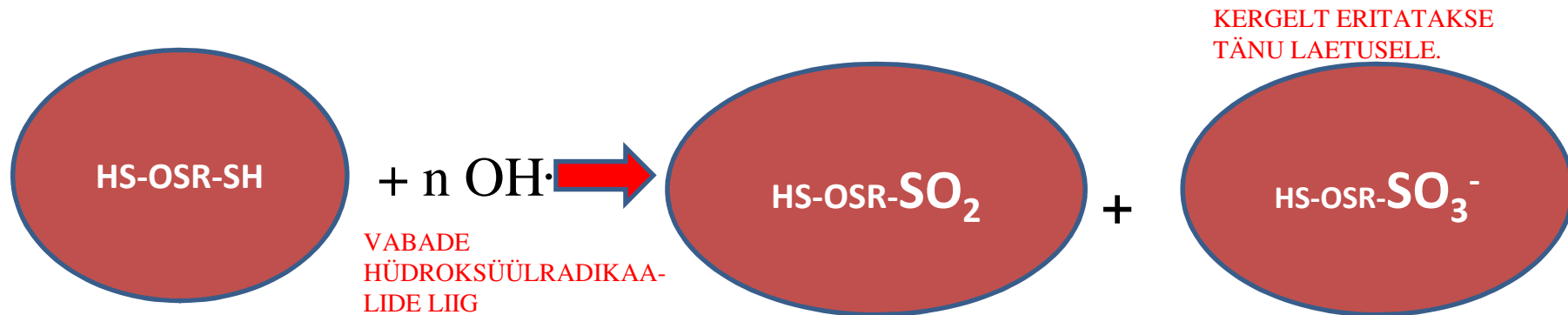
Comparative ORAC Scores

μmoleTE/100g



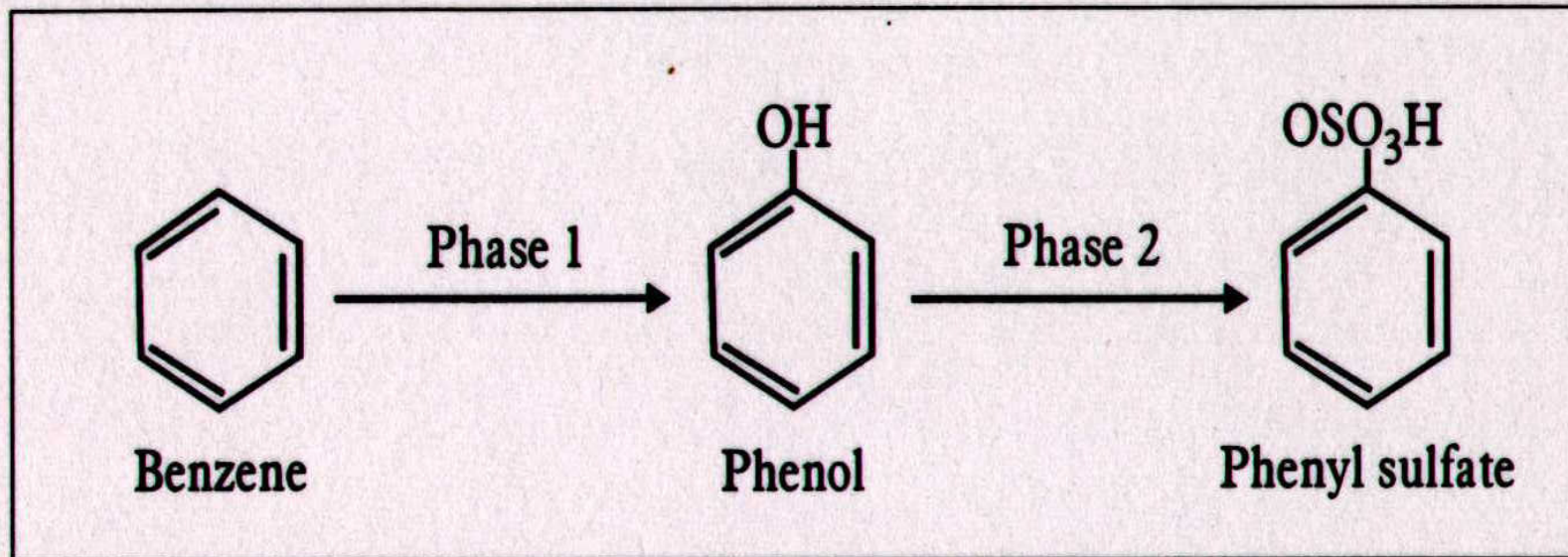
1. ORAC, hapniku vabade radikaalide imendumise võimekuse test, millega mõõdetakse ühendi võimet ära hoida Trolox (vit-E analoog) oksüdeerumist läbi ROSs (reaktiivsete hapniku aatomite/species).
2. See tähendab, et NMBI võib säilitada E-vitamiini raku sees.
3. HORAC, hydroxyl radical absorbance capacity testi skoor NMBI jaoks on 299,000/100g. See mõõdab ühendi võimet ära hoida Troloxi oksüdatsiooni hüdroksüülradikaalide eest.
4. Seega, NMBI on üks potentsemaid antioksidante, mida kunagi on testitud, ja seda ilma toksilisuseta.
5. Farmakokineetilised uuringud näitavad, et NMBI annab piigi plasmas ja kõikides testitud organites, k.a. ajus 2 tundi peale sissevõtmist. 24 tundi pärast sissevõtmist on 4-12% veel organites, mis näitab, et efektiivne eritumine toimub.
6. NMBI poolestusaeg plasmas (half-life) on 6-7 tundi.
7. NMBI hüdrofiilne iseloom lubab tal penetreeruda rakku läbi membraani ja läbida HEB, kus ta saab püüda ROS, aidates päästa glutatiooni ja kaitsta vabade radikaalide tüüpi kahjustuste eest.

NBMI inkubeerimine inimese ja roti homogenaatidega



ICP Mass-spektromeetriaga määratult, PLC separatsiooni ja fragmentatsiooniga uuritult ei leitud ühtegi üksikut hapniku (single oxygen product) radikaali. Domineeris kolm vaba hapniku radikaali. Näib nagu oksügeneerus ainult üks –SH NBMI kohta, sest radikaale, millel oleks mõlemal NBMI väävlil hapnik, ei leitud. Tundub, nagu oleks see NBMI erakordne ORAC indeks tänu SH- suhtele –SH-ga, mis teeb ühe –SH-dest hüdroküülradikaali suhtes reaktiivsemaks.

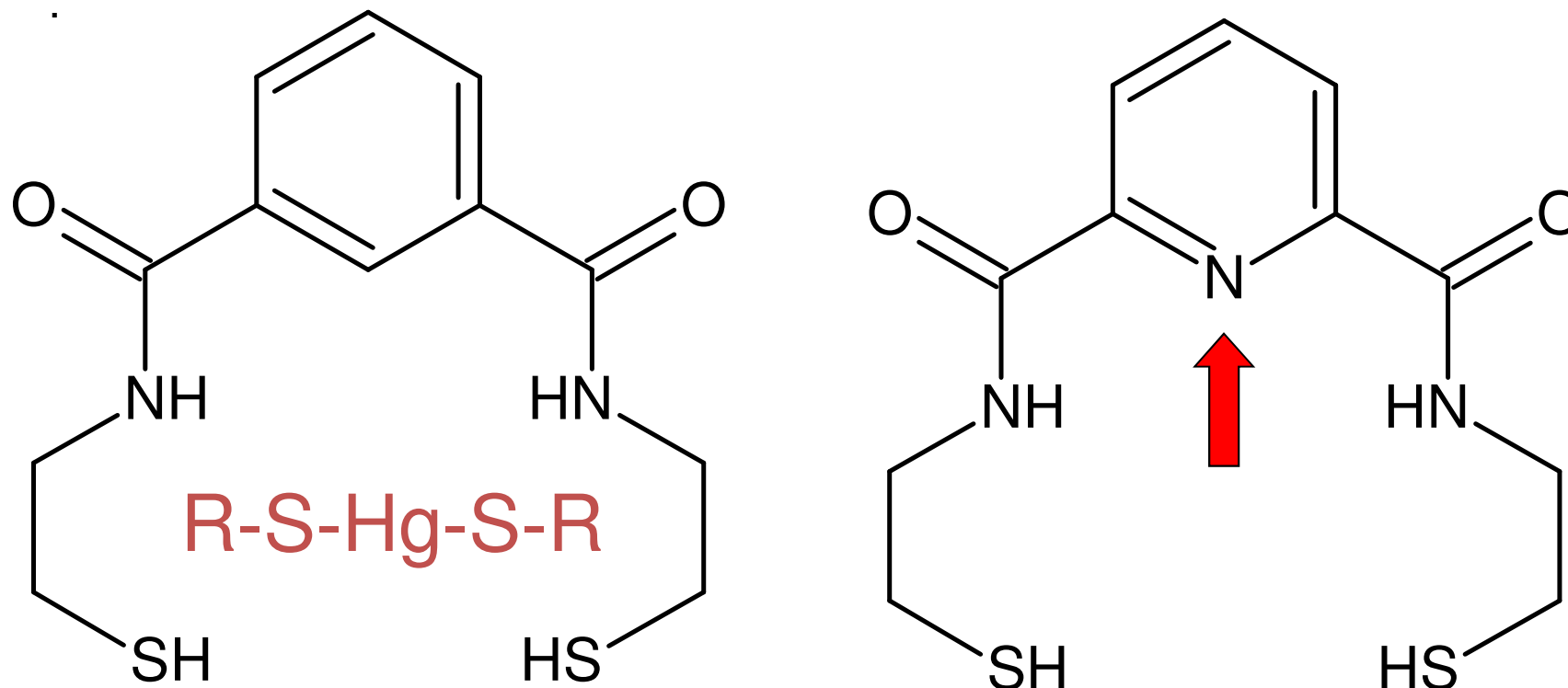
P-450 detoksifikatsioon keemia



NBMI-SH st NBMI-SO₃⁻ ni poolt kinni püütud vaba hüdroksüülradikaal (OH·) võimaldab selle kehast eritamist, kasutades sama loomulikku mehhanismi, mis ekskrateerib P-450 süsteemist sulfateeritud toksiidid.

Hüdrofoobsed antioksidandid/kelateerivad ühendid

Põhikomponent seob Hg^{2+} tugevamalt ja valikulisemalt kui ükski muu teadaolev aine.

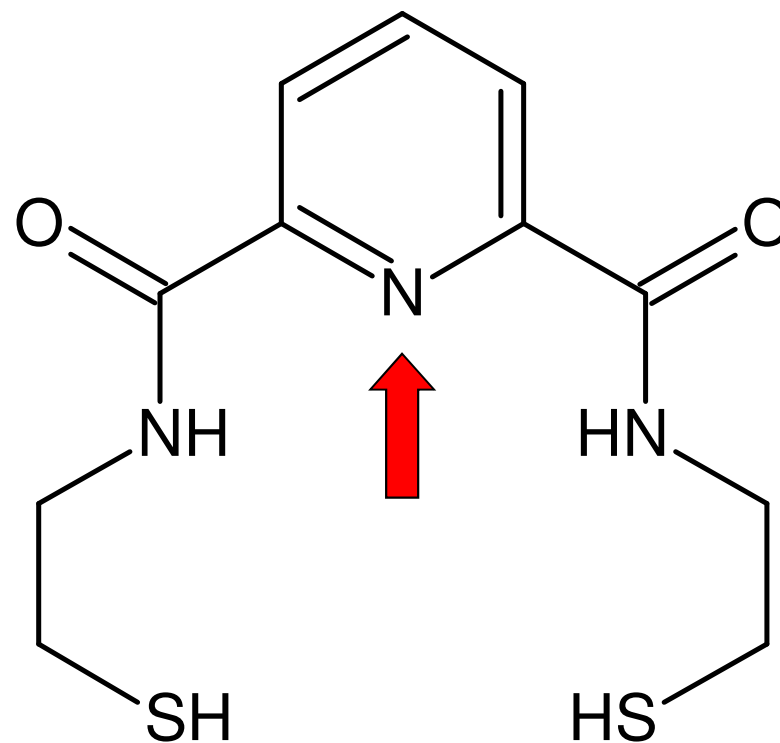
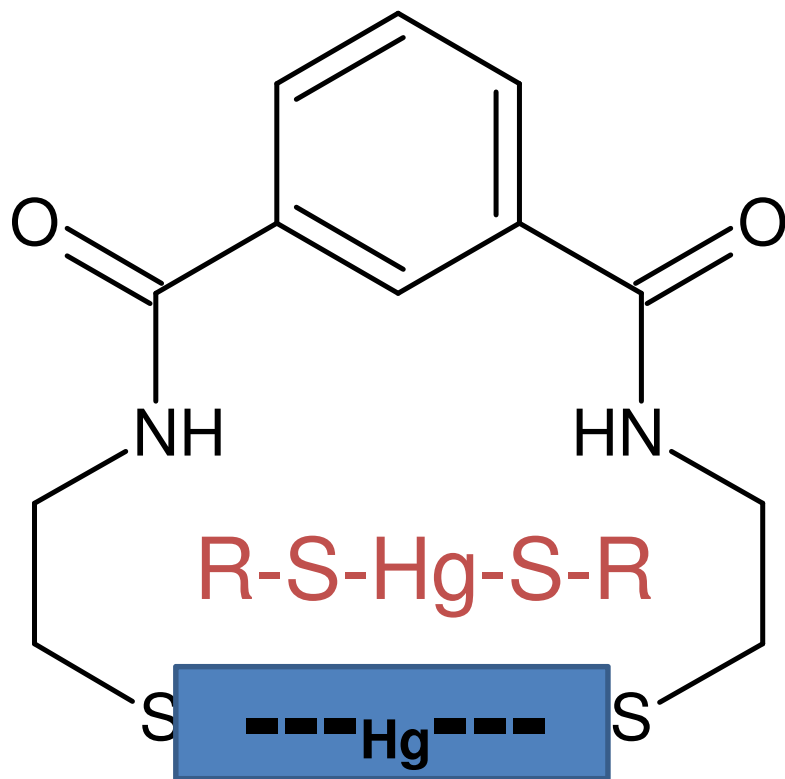


NBMI (N₁N₃-bis(2-mercaptoethyl)isophthalamide)

Vees mittelahustuv, aga rasvas lahustuv

Hüdrofoobsed antioksidandid/kelateerivad ühendid

Põhikomponent seob Hg^{2+} tugevamalt ja valikulisemalt kui ükski muu teadaolev asi/date.



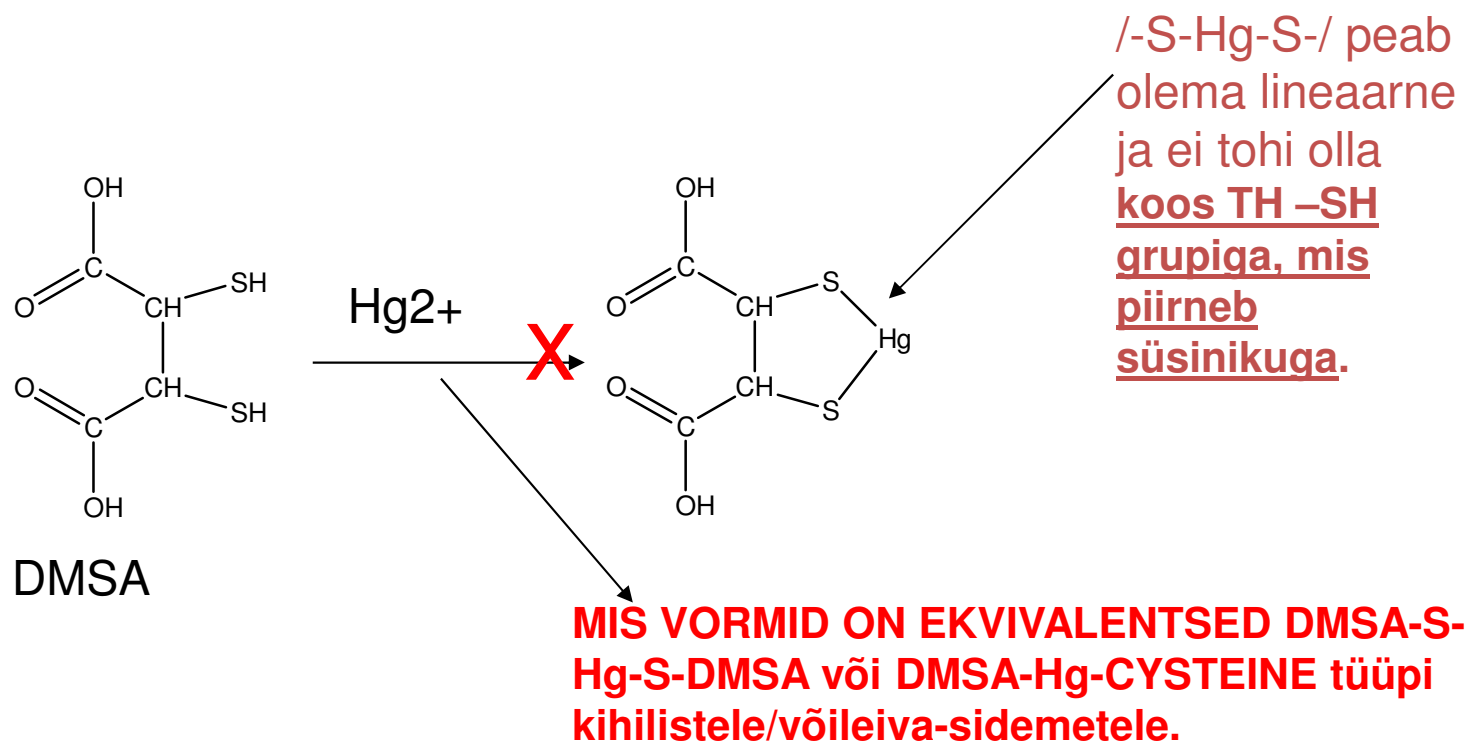
NBMI (N¹N³-bis(2-mercaptoethyl) isophthalamide)

Vees mittelahustuv, aga rasvlahustuv

ELAVHÕBEDA POOLT ESILEKUTSUTUD TOKSILISUS ROTTIDEL NBMI JÄREL

Elavhõbe kloriidi doos 2mg/kg kehakaalu kohta.												
	NMBI Ravi grupp						Ravi Kontrollgrupp					
	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8	Rat 9	Rat 10	Rat 11	Rat 12
Kaal (grammidess)	230	242	238	236	229	241	237	242	246	228	237	238
HgCl (mg)	0.46	0.48	0.48	0.47	0.46	0.48	0.47	0.48	0.49	0.46	0.47	0.48
NMBI	32.67	34.36	33.80	33.51	32.52	34.22	0	0	0	0	0	0
0t	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
6t	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
12t	A	A	A	A	A	A	A	A	D	A	D	A
24t	A	A	A	A	A	A	D	D		A		D
48t	A	A	A	A	A	A				D		
1 nädal	A	A	A	A	A	A						

Miks DMSA/DMPS ei ole tegelikult kelaatorid
isegi siis, kui nad eemaldavad elavhõbedat.



SEE EI TÄHENDA, ET DMSA/DMPS EI TÖÖTA!

GSH kui raku elu regulaator

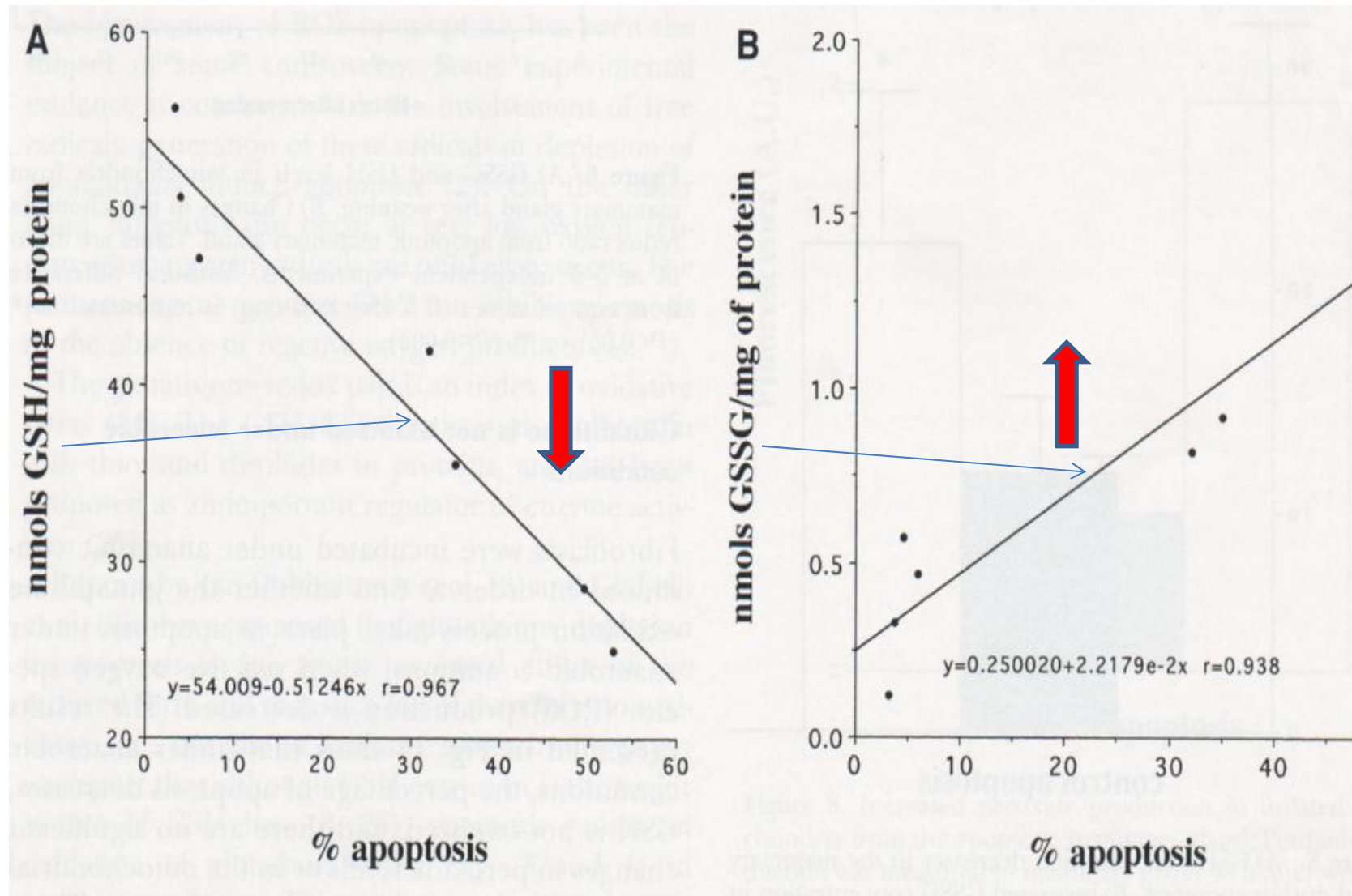
Apoptoos, programmeeritud raku surm.

Ilmneb, et GSH oksüdatsioon GSSG-ks eelneb raku surmale kahes eksperimentaalses mudelis.

1. Fibroblastid kultuuris
2. Regresseeruv rinnakude pärast rinnast võõrutamist.

GSH tase langeb ja GSSG tõuseb fibroblastliste rakkude surma ajal

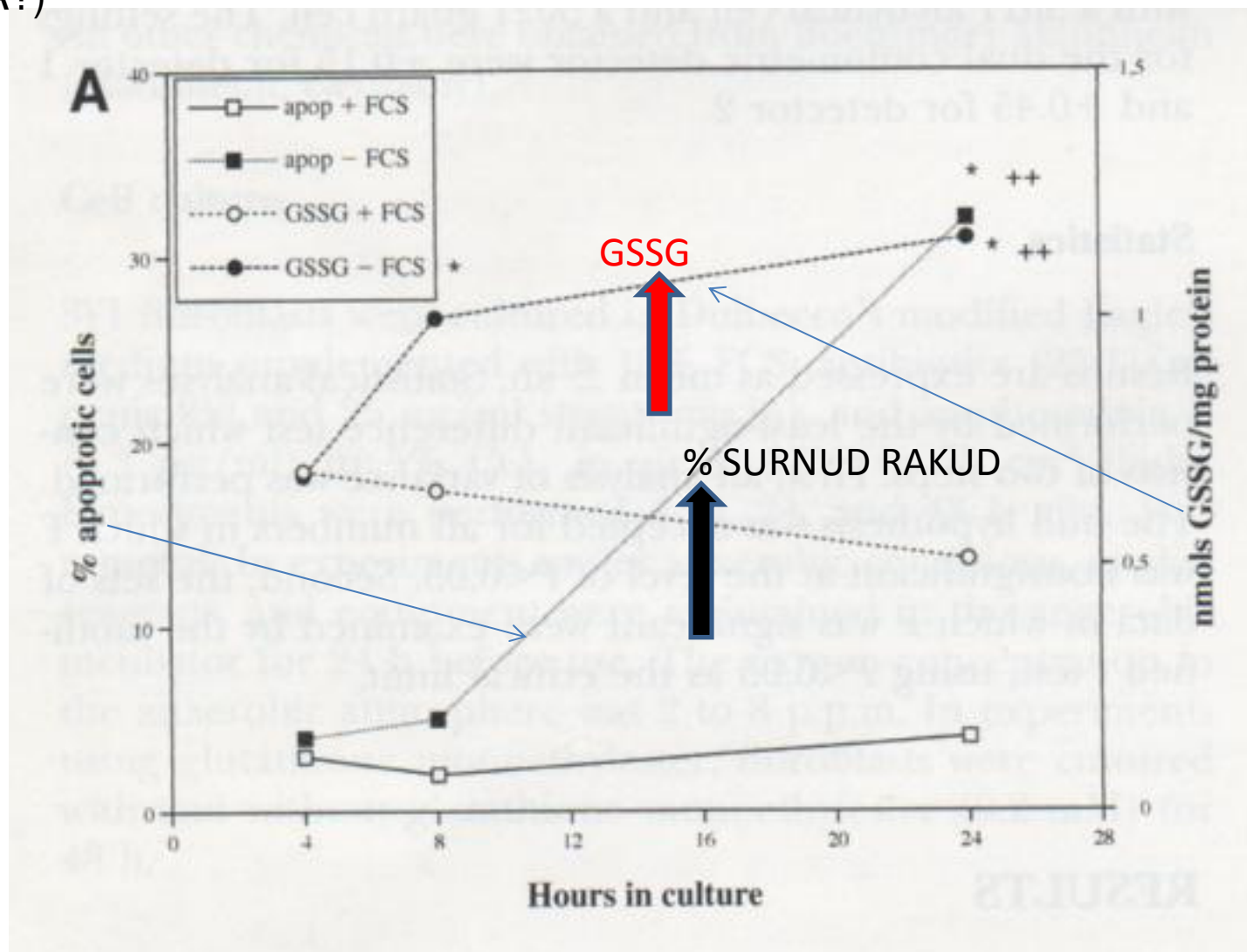
(kas toksiini poolt esilekutsutud GSSG tõus põhjustab raku surma?)



Oksüdatiivne mitokondiaalse DNA kahjustus ja GSH oksüdatsioon apoptoosi puhul: Uuringud in vivo ja in vitro. Esteve et al. FASEB J. 1999 V13, 1055-1064

GSH muutumine GSSG-ks eelneb rakusurmale fibroblastiliste rakkude kultuuris

(KAS TOKSIINI POOLT ESILEKUTSUTUD GSSG TÕUS PÕHJUSTAB RAKU SURMA?)



Oksüdatiivne mitokondiaalse DNA kahjustus ja GSH oksüdatsioon apoptoosi puhul: Uuringud in vivo ja in vitro. Esteve et al. FASEB J. 1999 V13, 1055-1064

Int J Mol Med. 2005 Dec;16(6):971-7.

Tiomersaal kutsub esile neuronis raku apoptoosi, põhjustades tsütokroom C ja apoptoosi tekitava faktori vabastamise mitokondritest.

[Yel L](#), [Brown LE](#), [Su K](#), [Gollapudi S](#), [Gupta S](#).

Department of Medicine, University of California, Irvine, CA 92697, USA. lyel@uci.edu

Kokkuvõte

Maailmas levib üha rohkem mure tiomersaali (etüülelavhõbe-tiosalitsülaadi) neuroloogiliste riskide pärast, mis on orgaaniline elevhõbedahend, mida tavapärast kasutatakse mikroobidevastase säilitusainena. Selles uuringus me näitame, et tiomersaal põhjustab ka nanomolaarsetes kogustes neuroni raku surma läbi mitokondrite tee. Tiomersaal vähendas sõltuvalt kontsentratsioonist ja ajast raku elujõulisust hinnatuna läbi (*calcein-ethidium staining*) kaltseiin-etiidium kontrastimise ning põhjustas apoptoosi, mis tuvastati Hoechst 33258 värvaine abil. Tiomersaali poolt põhjustatud apoptoosi seostati mitokondri membraani depolariseerumisega, reaktiivsete hapnikuvormide tekitamisega ning tsütokroom C ja apoptoosi tekitava faktori (AIF) vabastamisega mitokondritest tsütosooli. Kuigi tiomersaal ei mõjutanud Bax-i väljumist proteiini tasandil, vaatlesime me Bax-i ümberpaiknemist tsütosoolist mitokondritesse. Lõpuks aktiveeriti caspase-8 aktivatsiooni puudumisel caspase-9 ja caspase-3.

Meie andmed näitavad, et tiomersaal kutsub esile apoptoosi neuroblastoomi rakkudes, muutes mitokondrilist mikrokeskkonda.

PMID: 16273274 [PubMed - indexed for MEDLINE]

VANANEMISE PIDURDAMISE /ANTIOKSÜDANDI

IDEE: ABI ÜLDISE JA TAANDATUD GLUTATIOONI

TERVISLIKU TASEME SÄILITAMISEGA

- Suureks probleemiks on, et toksiinid ja juhuslikud või kroonilised haigused või infektsioonid võivad vähendada üld- või taandatud glutatiooni hulka niisuguseks ajaperioodiks, mis muudab paljude toksiinide kuhjumise tõttu paranemise raskeks - selle efektiivseks eemaldamiseks oleks tarvis pidevat kõrgemat GSH taset.
- Kui oluline protsent mitokondreid on düsfunktsionaalsed või kahjustatud, võivad need pidevalt katalüütiliselt toota vabu hüdroksüüli radikaale määral, mis takistab normaalse glutatioonitaseme taastumist.
- Niisuguste tingimuste esinemisel on kehas mitteadekvaatne GSH tase ja ollakse vastuvõtlikum paljudele muudele haigustele ja infektsioonidele . Post-traumaatiline stress on seostatav madala GSH tasemega.
- Vajalikud on nii meditsiinilised kui stomatoloogilised lähenemised, et aidata kehal säilitada tervislikku glutatioonitaset, mis võimaldab probleemidega indiviididel taastada normaalset seisundit ja seda säilitada.

TOKSILISUSE TESTID SUU KAUDU MANUSTAMISEL

- Era toksikoloogia laboratoorium kinnitas, et uue antioksidandi LD50 kõrgeim testitud tase suu kaudu manustades oli rohkem kui 5g/kg kehakaalu kohta! Selle ekvivalent 100 naela kaaluva inimese jaoks on 227 grammi.
- Hiired, kellele anti 28 päeva 1,000 mg/kg (2.2lbs) kehakaalu kohta, ei ilmutanud mingeid toksilisi efekte.
- Ühend ei ole mutageenne, nagu see on määratud FDA poolt tunnustatud laboratooriumis.
- Need ühendid on toidu antioksidandid ja pole FDA poolt määratud ravima ühtegi haigust.

NBMI: GSH ja Thiol Andmed ASD puhul

Peach colored samples hemolyzed- disregard

	8 yo wm ASD			9 yo wf ASD Severe			9 yo wf ASD gd recovery			11 yo wm ASD		
	Baseline	Week 4	Week 12	Baseline	Week 4	Week 12	Baseline	Week 4	Week 12	Baseline	Week 4	Week 12
Total GSH/GSSG	40.3	53.6	87.1	42.9	37.5	87.7	24.8	32.3	64.5	14.8	22.1	28.6
Free GSH/GSSG	15.7	18.0	24.3	13.5	8.2	26.2	8.7	14.1	29.5	5.3	6.9	12.2
Glu-Cys	2.1	2.4	3.4	3.6	3.3	4.0	2.2	3.0	3.9	2.5	2.9	3.2
Cys-Gly	37.9	38.1	33.3	41.2	36.8	46.9	35.0	35.6	34.0	51.7	42.4	35.8
Cysteine	200.4	212.2	201.9	170.2	166.8	169.1	240.2	231.3	260.0	237.1	250.5	185.8
Homocys	4.6	5.5	5.3	5.7	5.1	5.0	5.2	5.9	6.3	7.9	8.4	9.2
Methionine	14.8	15.4	16.4	20.7	22.7	26.0	22.1	22.6	26.3	22.2	19.4	30.9

NBMI: GSH ja Thiol Andmed senioritel

Peach colored samples hemolyzed- disregard

	72 yo wm			71 yo wf			73 yo wf		
	Baseline	Week 4	Week 12	Baseline	Week 4	Week 12	Baseline	Week 4	Week 12
Total GSH/GSSG	11.4	16.9	48.8	17.2	36.2	28.7	15.8	42.8	69.6
Free GSH/GSSG	3.5	5.3	17.0	8.9	12.1	15.6	8.0	17.3	25.4
Glu-Cys	3.2	3.3	3.6	2.9	2.8	4.0	1.8	3.2	4.1
Cys-Gly	63.0	59.1	61.2	45.0	51.4	48.0	39.8	41.9	51.5
Cysteine	344.2	255.4	317.9	304.7	243.6	290.0	288.2	253.7	324.2
Homocys	21.2	13.9	12.8	9.7	9.3	9.1	11.4	12.6	16.1
Methionine	20.5	28.3	31.2	15.4	17.2	25.4	21.1	23.1	33.7

GST on ensüüm, mis seob GSH orgaaniliste toksiinidega, moodustades kovalentse kompleksi Toksiin-SG, mis on laetud, vesilahustuv ja märgistatud rakuliseks eritamiseks ja verest elimineerimiseks läbi maksa biliaarse(sapi) transportsüsteemi.

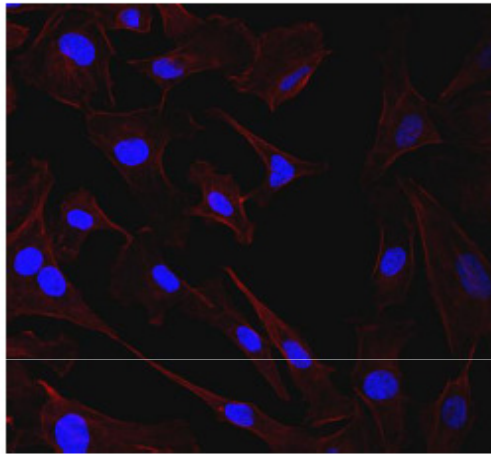
**INIMESE TOIDU OHUTUSE UURINGUD: NBMI TOIME Glutathione-S-transferase (GST)
TASEMETELE (ng/ml)**

Aeg (kuudes)	GST		
	0	1	2
Patsient #			
1	L	L	0.48
2	L	L	0.48
3	L	0.46	0.43
4	L	L	0.53
5	L	L	0.43
6	L	L	0.37
7	L	L	0.32
8	L	0.58	0.43
9	L	L	0.63
10	L	L	0.43

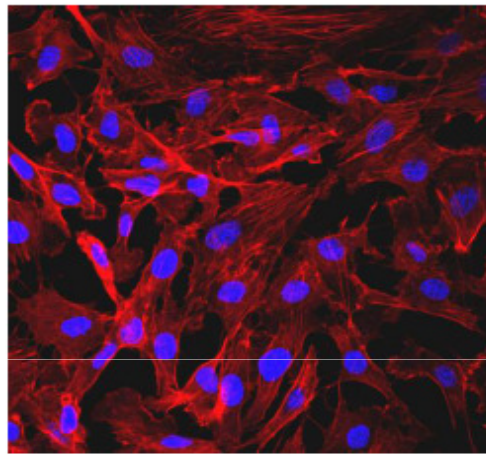
GST aktiivsus on tõusnud iga patsiendi puhul. Määratavad tasemed olid 0.4 normaalsest kuni 3.1 kõrge GST tasemeni.

BMEI protects against mercury-induced cytoskeletal rearrangement (actin stress fibers) in BPAECs at 30 min of treatment

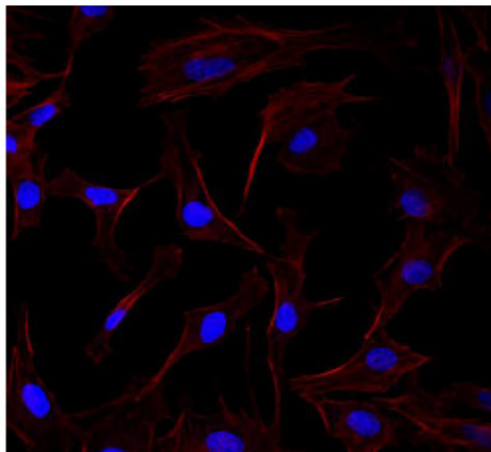
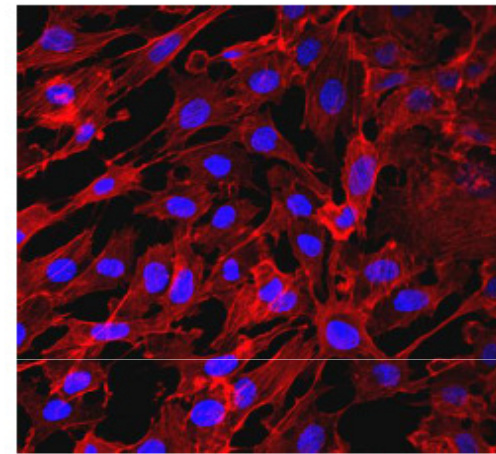
Control



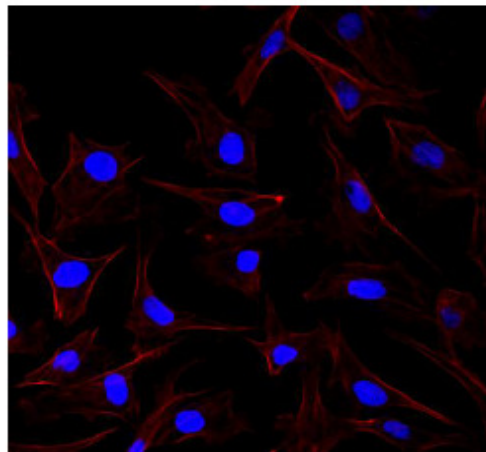
MeHg (5 μ M)



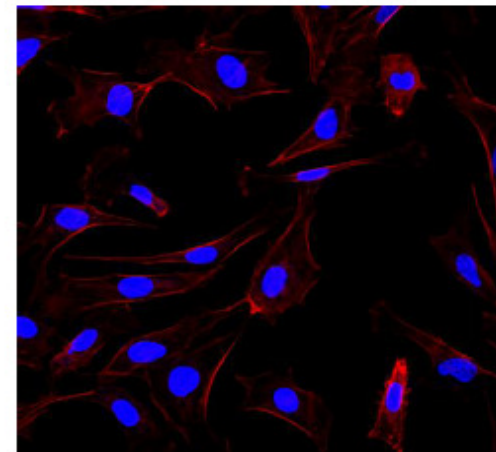
MeHg (10 μ M)



BMEI (50 μ M)



MeHg (5 μ M)
+ BMEI (50 μ M)



MeHg (10 μ M)
+ BMEI (50 μ M)

Consider that ethylmercury causation of leaky junctions in the gut epithelium could lead to intestinal permeability to peptides and resulting hyperplasia.

Leading article 821

The intestinal lesion of autistic spectrum disorder

Jeremy R. Jass

This editorial briefly reviews the significance of lymphoid nodular hyperplasia in the intestinal tract of children with autistic spectrum disorder. The distinction between physiological and pathological lymphoid hyperplasia of the intestinal tract is of importance in the context of a possible causative link with autism. A primary intestinal lesion may occur as part of the broad spectrum of immunological disorders to which autistic children are prone. This could result in increased intestinal permeability to peptides of dietary origin which may then lead to disruption of neuroregulatory mechanisms required for normal brain development. Alternatively, there could be a primary defect in the translocation and processing of factors derived from the intestinal lumen. These possibilities deserve further

investigation and should not be lost in the fog of the controversy regarding the role of measles/mumps/rubella vaccination in the aetiology of autistic spectrum disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:821–822

© 2005 Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2005, 17:821–822

Keywords: autism, inflammation, intestine

Department of Pathology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada.

Correspondence to Dr J.R. Jass, Department of Pathology, McGill University, Montreal, Canada H3A2B4.

Tel: +1 514 398 7192 (ext 00395); fax: +1 514 398 7446;

e-mail: jeremy.jass@mcgill.ca

JÄRELDUSED

- MITTE-TOKSILINE, RASVLAHUSTUV, VABU
RADIKAALE PÜÜDEV ANTIOKSÜDANT ON VÄLJA
ARENDAJATUD JA LEITUD TOIMIVAT ILMA
TOKSILISUSETA.
- SEE ANTIOKSÜDANT PÜÜAB EFEKTIIVSELT
HÜDROKSÜÜLRADIKAALE.
- SEE ANTIOKSÜDANT ON EFEKTIIVNE, AIDATES
SÄILITADA TERVISLIKKU GLUTATIOONI TASET.
- TERVISLIK GLUTATIOONI TASE ON ÄÄRMISELT
TÄHTIS HEA TERVISE JAOKS.